Faculté de Médecine de l'Université de Nancy
1923-1924 2e Série N° 262

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

(Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 juillet 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

FLORENTIN (Pierre-Raymond-Marie-René)

né à Nancy, le 17 décembre 1900

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. COLLIN, professeur . . . . . *Président.*
HAUSHALTER, professeur . }
WATRIN, agrégé . . . . . } *Juges.*
CORNIL, agrégé . . . . . }

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne
1924

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Formation des pigments biliaires aux dépens du noyau de la cellule hépatique chez l'embryon humain. C. R. Soc, Biol. 21 mars 1923. T. 88., p. 769.

Lésions des glandes endocrines dans un cas de démence précoce. C. R. Soc. Biol. 19 juin 1923.

(En collaboration avec le Docteur A. Merland).

Lésion de l'écorce cérébrale et des ganglions sympathiques dans un cas de démence précoce. C. R. Soc. Biol. 11 décembre 1923.

(En collaboration avec le Docteur A. Merland).

Multiplication nucléaire dans la cellule hépatique après ligature du canal cholédoque chez le lapin. C. R. Soc. Biol. 11 décembre 1923.

(En collaboration avec le Docteur H. Hermann).

Un cas de Pigmentogénèse pathologique. C. R. Soc. Biol. 2 avril 1924.

Présence, aux environs de Nancy, de Sisyrinchium bermudiana Linné (Iridée). C. R. Soc. Biol., 2 avril 1924.

(En collaboration avec R. Lienhart.)

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy
1923-1924 2e Série N° 262

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

(Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 juillet 1924

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

FLORENTIN (Pierre-Raymond-Marie-René)

né à Nancy, le 17 décembre 1900

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. COLLIN, professeur . . . . . *Président.*
HAUSHALTER, professeur . }
WATRIN, agrégé . . . . . } *Juges.*
CORNIL, agrégé . . . . . }

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne
1924

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, ✻, I ✠.
Assesseur: M. P. SIMON, ✻, I ✠.
Doyen honoraire: M. F. GROSS, O ✻, I ✠.
Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, ✻, I ✠; PRENANT, ✻, I ✠; F. GROSS, O ✻, I ✠; HERRGOTT, O ✻, I ✠; WEISS, O ✻, I ✠.

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie	L. GARNIER, I ✠.
Hygiène	E. MACÉ, ✻, I ✠.
Clinique médicale	P. SIMON, ✻, I ✠.
Histoire naturelle médicale	P. VUILLEMIN, ✻, I ✠.
Médecine légale	P. PARISOT, O ✻, I ✠.
Clinique des maladies des enfants	P. HAUSHALTER, ✻, I ✠.
Anatomie pathologique	L. HOCHE, ✻, I ✠.
Clinique médicale	G. ETIENNE, ✻, I ✠.
Clinique chirurgicale	A. VAUTRIN, ✻, I ✠.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	L. SPILLMANN, ✻, I ✠.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	R. FRŒLICH, ✻, I ✠.
Physiologie	M. LAMBERT, ✻, I ✠.
Clinique obstétricale et Accouchements	A. FRUHINSHOLZ, ✻, I ✠.
Histologie	R. COLLIN, ✻, I ✠.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, ✻, I ✠.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	P. JACQUES, ✻, I ✠.
Clinique des voies urinaires	P. ANDRÉ, ✻, I ✠.
Clinique chirurgicale	G. MICHEL, ✻, I ✠
Pathologie interne et clinique médicale propédeutique	L. RICHON, ✻, I ✠.
Physique	DUFOUR, ✻, I ✠.
Chimie médicale	H. ROBERT, I ✠.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Accouchements (cours théorique)	S. REMY, I ✠, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, ✻, I ✠, agrégé.
Thérapeutique	M. PERRIN, ✻, I ✠, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	J. PARISOT, O ✻, I ✠, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	J. PARISOT, O ✻, I ✠, agrégé.
Pathologie externe	A. BINET, I ✠, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	A. BINET, I ✠, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	L. CAUSSADE, A ✠, agrégé.
Clinique ophtalmologique	P. JEANDELIZE, A ✠, agrégé.
Clinique des maladies mentales	R. LALANNE, I ✠.
Cours d'hydrologie	M. PERRIN, ✻, I ✠, agrégé.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, ✻, I ✠, agrégé
Electrothérapie et radiologie	LAMY, I ✠, agrégé.
Education physique	P. MATHIEU, A ✠, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. M. PERRIN, ✻, I ✠.	MM. P. JEANDELIZE, A ✠.	MM. MUTEL, ✻, A ✠.
G. THIRY, ✻, I ✠.	L. CAUSSADE, A ✠.	WATRIN, ✻, I ✠.
J. PARISOT, O ✻, I ✠.	M. BARTHÉLEMY, ✻, I ✠.	HAMANT, I ✠.
P. MATHIEU, A ✠.	LAMY, I ✠.	CORNIL, A ✠.
L. JOB, ✻, I ✠.		DE LAVERGNE, A ✠.

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✻, ✠; G. GROSS, ✻, I ✠; S. REMY, I ✠; BUSQUET, I ✠; BINET, I ✠; FAIRISE, A ✠.

M. A. PACAUD, I ✠, Secrétaire
M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✻, ✠, I ✠, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A la Mémoire de ma Mère

A mon Père, le Docteur R. Florentin
Docteur ès Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Grand'Mères

A mes Parents

A mes Amis

A mon Maître et Président de Thèse :

M. le Professeur Remy COLLIN

Professeur d'Histologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Juges :

M. le Professeur P. HAUSHALTER

Professeur de Clinique Médicale infantile

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur agrégé J. WATRIN

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur agrégé L. CORNIL

A tous mes Maîtres à la Faculté et dans les Hôpitaux

PRÉFACE

Nous sommes heureux de pouvoir dédier aujourd'hui ce travail inaugural, conçu et réalisé tout entier au laboratoire d'Histologie, à notre Maître, M. le Professeur Remy Collin. C'est sous ses yeux que nous avons travaillé, c'est grâce à ses encouragements que nous sommes arrivé au but.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer au début de cette thèse notre respectueuse affection, et de le remercier de la confiance qu'il nous a toujours témoignée.

Notre reconnaissance se porte aussi vers nos juges, M. le Professeur P. Haushalter, MM. les Professeurs agrégés J. Watrin et L. Cornil, qui nous ont toujours accueilli avec beaucoup de sympathie ; nous les remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Avant de quitter la Faculté de Médecine, nous tenons à exprimer à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux : M. le Doyen L. Spillmann, MM. les Professeurs Weiss, Simon, Hoche, Jacques, Fruhinsholz, Michel et Perrin, toute notre gratitude.

Que nos camarades d'études : J. Hoche, J. Rœsch, M. Arnoux, A. Pierson, Gaston Lévy, J. et P. Louyot, reçoivent ici l'assurance de nos meilleurs sentiments d'amitié.

Nous tenons à remercier enfin de leur obligeance, MM. les Docteurs Hermann et A. Dombray, préparateurs à la Faculté de Médecine, ainsi que M. P. Remy, préparateur à la Faculté des Sciences, qui nous ont aimablement offert leur appui dans l'expérimentation et la bibliographie de ce travail.

AVERTISSEMENT

Le problème de la formation du pigment biliaire a depuis longtemps attiré l'attention des biologistes et des médecins, et plusieurs d'entre eux ont écrit, sur la biligénie, des ouvrages de grande valeur. Il nous suffira de rappeler les travaux de A. Regaud (1897), Dastre et Floresco (1899), Castaigne (1899), Browicz (1900), Oppel (1900), Letulle et Nattan-Larier (1907), Gilbert et Chabrol (1910), N. Fiessinger (1910), Policard (1910), Widal, Abrami (1911), Brulé (1922), H. Roger (1922), classiques aujourd'hui, dont la valeur scientifique est indiscutable.

Cependant, la question n'est pas épuisée, car la lecture des résultats obtenus par nos prédécesseurs ne laisse pas l'impression qu'ils puissent être fondus en une véritable synthèse. C'est la raison principale du présent travail, où nous nous sommes efforcé, à la faveur de recherches expérimentales entreprises au laboratoire d'His-

tologie de Nancy, de poursuivre l'œuvre de nos éminents devanciers, et d'éclairer quelques-uns des points encore obscurs du problème de la biligénie. Notre exposé comporte cinq chapitres, dont nous croyons utile, en manière de sommaire, d'indiquer dès à présent les titres.

PLAN DE L'OUVRAGE

CHAPITRE 1er. *Les idées courantes sur la formation du pigment biliaire.*

CHAPITRE 2. *L'hémolyse.*

CHAPITRE 3. *La biligénie normale et pathologique.*

CHAPITRE 4. *L'excrétion normale.*

CHAPITRE 5. *L'excrétion pathologique. — Les Ictères.*

CHAPITRE PREMIER

LES IDÉES COURANTES SUR LA FORMATION DU PIGMENT BILIAIRE

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches et de nos vues personnelles, nous croyons nécessaire de donner d'abord une revue générale, aussi objective que possible, de nos connaissances actuelles sur la biligénie. Ce premier chapitre, surtout didactique, sera divisé en trois articles.

I. *Signification phylogénétique du foie.*

II. *La biligénie normale.*
   A. L'hémoglobine.
   B. L'hématine et les pigments biliaires.
   C. Biligénie intra-hépatique et extra-hépatique.

III. *La biligénie pathologique.*

I. SIGNIFICATION PHYLOGÉNÉTIQUE DU FOIE

Il est difficile d'établir nettement la date d'apparition du foie dans la série animale ; les zoologistes ont coutume d'appeler glande hépatique tout organe annexé au tube digestif, et dans laquelle on rencontre des pigments variant du jaune au brun foncé. Parfois même, le foie ne forme pas un organe bien distinct, il se confond avec l'épithélium intestinal, dans une certaine région, qui est alors appelée *estomac* ou *intestin hépatique* ; on y rencontre toujours des pigments.

Chez quelques Bryozoaires et chez les Brachiopodes, chez tous les Mollusques, les Chélicérés et les Crustacés, il y a un foie bien différencié qui acquiert parfois un volume considérable. Chez les Sangsues, on décerne parfois l'épithète de « glande hépatique » à un organe bourré de pigments, qui entoure le tube digestif, mais ne communique pas avec lui ; il contient cependant des produits analogues aux pigments biliaires.

Les autres Annélides et les Insectes ne possèdent pas de foie ; chez les Entéropneustes, il existe une région hépatique intestinale ; le foie s'installe définitivement chez les Vertébrés, et l'Amphioxus, à la base du groupe, présente déjà un cœcum hépatique annexé à l'intestin moyen. Il existe une constance remarquable dans les

fonctions du foie, au point de vue pigmentaire, chez tous les animaux qui possèdent cet organe ; nous verrons que chez les Vertébrés, le foie peut être toujours comparé à lui-même, dans sa fonction d'excrétion du pigment biliaire.

Comment doit-on interpréter le foie des Invertébrés, au point de vue physiologique ? C'est, au premier chef, une glande digestive qui élabore des ferments divers, subordonnés, chez l'homme, à l'activité de la cellule pancréatique : amylase, sucrase, lipase, cytase et trypsinogène. Le foie s'est, au surplus, adapté à une fonction d'excrétion : il emmagasine — et élabore peut-être — dans ses cellules (diffuses encore ou groupées en un organe indépendant) des produits colorés qu'il excrète ensuite dans la lumière intestinale. L'origine de ces produits n'est souvent pas, comme chez les Vertébrés à sang hémoglobique ce pigment ferrugineux qui imprègne les hématies : les pigments biliaires existent chez des animaux à sang incolore ; il faut admettre que le foie capte un pigment émané d'autres cellules de l'organisme. Nous verrons dans la suite qu'on peut étendre la question au domaine des animaux à sang rouge, et tirer des conclusions très intéressantes de pareilles constatations.

Peu à peu, le foie se complique : il perd tout d'abord ses propriétés de glande digestive ; il devient un organe de réserve : glycogène, graisse et fer s'accumulent dans son parenchyme, alors que les ferments digestifs deviennent l'apanage

d'une glande qui s'individualise peu à peu : le pancréas. A celui-ci sera dévolu maintenant un rôle chimique important dans la digestion.

Le foie, se spécialisant au contraire dans le rôle de glande endocrine, contracte des rapports étroits avec les vaisseaux sanguins émanés de l'intestin et acquiert définitivement, chez les Vertébrés supérieurs, les fonctions multiples : *a)* d'emmagasiner la graisse (fonction adipopexique) ; *b)* de transformer le glucose alimentaire en glycogène et de tenir cet élément en réserve (fonction glycogénique) ; *c)* de retenir le fer, agent d'oxydation (fonction martiale) ; *d)* de transformer les albuminoïdes et les produits de déchet de l'organisme en substances éliminables par le rein (fonction uropoiétique) ; *e)* de retenir les agents toxiques lancés dans la circulation (fonction antitoxique) ; *f)* de fournir au sang le fibrinogène (fonction fibrinogénique) et peut-être aussi des substances anticoagulantes. De plus, chez l'embryon, le foie devient l'élément formateur des hématies, mais ce rôle disparaîtra chez l'adulte.

A côté de ces fonctions bien connues aujourd'hui se placent d'autres propriétés encore mal définies (formation d'anticorps...) qui sont toutes sous la dépendance de la même cellule hépatique.

De ses fonctions primitives, celles qu'elle possédait déjà chez les animaux inférieurs, la cellule hépatique ne conserve que la fonction biliaire ; elle communique avec l'intestin, et ses canaux

excréteurs livrent passage aux produits de déchet qui constituent la majeure partie de la secrétion biliaire.

La complexité du mécanisme histophysiologique de la sécrétion biliaire fait qu'aujourd'hui encore, nous sommes mal fixés sur ce phénomène.

Voyons maintenant quelles sont les données acquises sur ce problème.

II. LA BILIGÉNIE NORMALE

Toute l'histoire de la biligénie est basée sur le rapport étroit qui unit le pigment sanguin au pigment biliaire. Pour que la cellule hépatique secrète le pigment biliaire ou bilirubine, il faut qu'auparavant, l'hémoglobine qui imprègne les globules rouges ait été mise en liberté. Il est donc nécessaire, avant d'entrer dans l'étude histologique de la biligénie, de passer rapidement en revue les propriétés physiques et chimiques des deux pigments : hémoglobine et bilirubine. Nous verrons ensuite quels sont les quelques pigments d'origine sanguine rencontrés à l'état pathologique.

a) L'Hémoglobine

L'hémoglobine caractérise les globules sanguins des Vertébrés, (sauf de l'Amphioxus) et de quelques Invertébrés (quelques Echinodermes, Vers, Echiuriens et Annélides). Sa fonction principale

est d'assurer l'apport d'oxygène aux diverses cellules de l'organisme. L'hémoglobine réduite passe dans les capillaires pulmonaires, s'oxyde au contact de l'air, et devient oxyhémoglobine. Celle-ci, instable, cède son oxygène aux tissus, est réduite, et reprend à nouveau son même rôle physiologique. Ce cycle continu, est désigné sous le nom d'*hématose*. Cette fonction n'est pas indéfinie pour un même globule rouge. Il est à un moment donné, détruit (dans un organe dit hématolytique), l'hémoglobine est mise en liberté.

La libération de l'hémoglobine est le premier stade de désintégration précédant la biligénie : séparation du pigment souche et de son support. De quelle manière s'opère cette hémolyse physiologique? Le premier rôle semble devoir être attribué à la rate : celle-ci sécréterait des hémolysines agissant sur les hématies vieillies et fragilisées. Le foie, lui aussi, serait capable de détruire directement le globule rouge, de même que la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques. Ce sont là, actuellement, les tissus considérés par les auteurs comme étant normalement hématolytiques. Certains travaux tendent à prouver que l'hémolyse physiologique se produit dans tout l'organisme ; chaque cellule est capable de détruire les globules rouges ; le globule rouge porte en lui-même les agents de sa destruction (auto-hémolysines). L'hémolyse, à vrai dire, a été rarement constatée dans le sang circulant; mais il est évident que nombre de substances

sont capables d'altérer le globule rouge et de mettre en liberté son pigment.

L'hémoglobine, mise en liberté, ne demeure pas dans le sang, elle est reprise par le foie. Peut-être subit-elle, dans la rate même, un commencement de désintégration : on assiste quelquefois à la destruction lente du pigment sanguin, sous l'influence de cellules dites *macrophages* ; on peut ainsi se rendre compte des parties constitutives très complexes de la molécule hémoglobique.

En premier lieu, il y a séparation de deux composés albuminoïdes, globine et hématine. Le *globine* présente des réactions générales des matières protéiques, elle se rapproche des histones, par sa teneur élevée en azote ; elle contient du soufre.. On a essayé de construire la formule chimique de la globine du sang : comme exemple, nous prendrons la formule de la globine du chien : C^{726} H^{1171} Az^{191} O^{214} S^{3}.

Cette substance se sépare de l'*hématine*, (C^{34} H^{34} Az^{4} O^{4} Fe) substance albuminoïde qui contient tout le fer de l'hémoglobine primitive, soit 8,82 0/0, en combinaison organique, non décelable par l'analyse microchimique, mais dosable après calcination. On pense aujourd'hui que la transformation du pigment sanguin s'effectue déjà dans la rate, et que c'est de l'hématine qui est transportée au foie par la veine splénique, puis la veine porte.

D'autres auteurs constatent la transformation

de la masse totale du globule rouge en pigment biliaire. L'hémolyse ne serait donc qu'un fait accessoire, substratum et pigment pouvant concourir tous deux à la formation du pigment biliaire.

b) L'Hématine et les pigments biliaires

Quelle est la destinée de l'hématine ? La chimie biologique nous apprend qu'elle est capable de perdre son fer et de fixer de l'eau, pour donner comme composé terminal la *bilirubine*, matière colorante de la bile ou *pigment biliaire vrai.*

$C^{34}\ H^{34}\ Az^4\ O^4\ Fe + 2\ H^2\ O = C^{34}\ H^{36}\ Az^4\ O^6 + H^2 + Fe.$

Cette réaction, qu'on a pu réaliser *in vitro*, établit nettement la parenté étroite qui unit l'hémoglobine sanguine au pigment biliaire. Cette parenté, d'ailleurs contrôlée et appuyée par de nombreuses expériences, est définitivement admise par tous les auteurs.

c) Biligénie intra hépatique et extra hépatique

Pour la majorité des auteurs, la réaction précédente s'effectue *in vivo* dans les parenchymes hépatique et splénique. La sécrétion du pigment biliaire comprend 2 phases, une élaboration, puis une excrétion : le foie devient l'émonctoire du pigment sanguin usé, incapable de s'oxyder

à nouveau dans le poumon pour remplir le rôle qui lui est normalement dévolu. La transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire restitue à l'organisme la globine d'une part, utilisée à nouveau comme matière albuminoïde ou éliminée après combustion et transformation, et le fer d'autre part. Celui-ci agit, soit comme oxydant des matériaux divers élaborés et mis en œuvre dans les processus d'activité cellulaire, soit comme un élément nécessaire à la régénération d'une hémoglobine nouvelle. Une partie de ce métal est éliminée dans l'intestin.

Le foie est-il l'organe formateur du pigment biliaire ? La question reste encore en suspens, depuis les théories de Froin, et M. Brûlé, qui ne concèdent au foie qu'un rôle éliminateur. Le pigment biliaire se forme dans tout l'organisme : le foie l'excrète simplement, comme le rein excrète l'urée et les chlorures.

Il est incontestable qu'on peut mettre en évidence du pigment biliaire dans tout autre organe que le foie. On a remarqué que, dans les extravasations sanguines résultant d'un traumatisme ou de la rupture spontanée d'un vaisseau, il se produit une résorption du foyer hémorragique qui succède à une transformation de la matière colorante du sang, *in situ*. L'examen histologique et histochimique des produits résultant de ce processus donne en résumé tous les produits de désintégration de l'hémoglobine : l'hématoporphyrine au centre du foyer hémorragique,

isomère de la bilirubine, présentant les mêmes caractéristiques chimiques et pouvant être considérée comme une bilirubine pathologique. Plus à l'extérieur, le pigment ocre ou rubigine, contenant un fer presque à l'état salin, enfin, une substance périphérique non transformée qui est de l'hématine. Les tissus seraient donc capables de transformer, lentement, la matière colorante du sang. Cette constatation intéressante permet de se rendre compte des propriétés générales des cellules ; mais elle ne peut être mise en évidence que lors des processus pathologiques : destructions globulaires massives, intoxications etc.... Cette question de la biligénie extra-hépatique a été fort étudiée dans le grand problème des ictères hémolytiques, l'accord n'est pas fait à ce sujet. Dans la cellule hépatique normale, on n'a jamais pu retrouver les termes successifs de destruction identiques à ceux qui ont été parfaitement suivis dans les foyers hémorragiques en voie de résorption. Jamais on n'est parvenu à mettre en évidence, dans un foie qui fonctionne normalement, le fer résultant du dédoublement de l'hématine. Ce métal reste masqué, il reconstitue peut-être immédiatement une molécule albuminoïde stable, de sorte que sa libération demeure un fait invisible à l'analyse microchimique. Nous verrons plus tard les techniques qui ont été employées à ce sujet.

Ce n'est que dans le foie pathologique, ou suivant certaines conditions d'expérimentation,

qu'on peut observer le pigment ferrugineux, et toutefois, on n'a pu donner une explication plausible de cette accumulation du métal, de ce ralentissement dans le processus hémodestructeur. Est-ce en réalité un pigment normal ? ou un pigment pathologique ? Dans certains cas, la cellule hépatique contient « un pigment ocre » ou *rubigine* (Auscher et Lapicque). Ce corps donne les réactions du métal qui est faiblement combiné et se rapproche de l'état cristallin (hydrate ferrique). Certains auteurs admettent que ce composé est un terme de passage entre l'hématine et la bilirubine : on peut dire dans ce cas que tout se passe comme si la cellule hépatique était incapable de poursuivre jusqu'à son terme extrême la décomposition et la réduction du pigment sanguin : est-ce une diminution de son activité normale ? Est-ce plutôt une preuve de son pouvoir pigmentopexique ? L'existence, dans les cas de sidérose hépatique expérimentale, d'une sidérose viscérale généralisée à la rate et aux ganglions lymphatiques ferait pencher pour la seconde hypothèse. Le fer qui, dans ces cas pathologiques, est à l'état cristallin, ne peut plus être employé à la reconstitution d'une molécule organique ; il est emmagasiné dans le foie ou peut être éliminé en nature.

Expérimentalement, l'injection d'hémoglobine dans le système vasculaire provoque une hypersécrétion biliaire avec surcharge ferrugineuse de la cellule hépatique. Les hémolyses provoquées

de diverse nature sont capables de réaliser les mêmes surcharges dans le domaine de la veine porte (rate et foie).

Au point de vue physiologique, tous ces phénomènes ont été très étudiés, les cas pathologiques ont été, eux aussi, très discutés, et nous reviendrons plus tard, dans un chapitre spécial, sur les constatations faites et sur les théories qui ont été proposées en vue de leur explication.

Il était tout naturel, et les auteurs ne se sont pas prononcés à ce sujet, de se demander si l'hémoglobine ne pouvait, dans certains cas, être fournie par d'autres éléments que les globules sanguins. En effet, l'hémoglobine existe-t-elle uniquement dans les hématies ? On sait qu'il existe une hémoglobine musculaire, constituant à elle seule toute la matière colorante du système musculaire strié *(myochrome)*. Ce pigment est capable de se dédoubler en hématine et en une substance protéique incolore, tout comme l'hémoglobine sanguine. Elle est en faible proportion dans l'organisme : un kilogr. de chair musculaire est capable de donner 2 centigrammes d'hématine seulement. La quantité d'hémoglobine sanguine est 50 fois plus considérable que la masse totale du pigment musculaire. Le myochrome n'est cependant pas négligeable, et il ne faut pas oublier que, dans certains cas, il apparaît, après une fatigue excessive, une hémoglobinémie qui est peut-être due au passage dans le sang d'une certaine quantité d'hémoglobine musculaire. Cet

apport de pigment peut entraîner une réaction des organes dits pigmentogénétiques et un ictère léger.

Ces faits sont assez obscurs encore, pour que nous n'en tenions qu'un compte assez faible dans notre travail ; il serait cependant très intéressant de pousser plus loin des recherches sur ce sujet.

Pour l'instant, bornons-nous à ce simple aperçu chimique et physiologique du phénomène de la biligénie. Nous avons vu, chemin faisant, qu'il existait un certain nombre de questions en suspens dans ce problème. Quel est en réalité l'organe formateur du pigment biliaire ? Est-ce le foie uniquement, sont-ce les tissus tout entiers ? Comment se produit le dédoublement du pigment sanguin ? Par quelles réactions microchimiques la cellule hépatique manifeste-t-elle son énergie vis à vis des substances apportées par le sang ? Ce sont là autant de problèmes qui nous obligent à pousser plus à fond nos recherches. Nous essaierons de mettre en évidence le mode d'excrétion du pigment biliaire chez les Vertébrés. En interprétant par ailleurs les résultats obtenus par les différents auteurs qui se sont occupés de la question, il nous sera peut-être plus aisé d'expliquer, en nous aidant de l'analyse microchimique, tous les processus aujourd'hui bien connus des physiologistes, mais d'interprétation histologique très ardue.

Nous allons, pour terminer ce chapitre, parler

rapidement des ictères, qui sont le témoignage d'un trouble important dans l'excrétion du pigment biliaire.

III. LA BILIGÉNIE PATHOLOGIQUE

La classification actuelle des ictères s'appuie sur nos connaissances de la physiologie de la sécrétion biliaire : mise en liberté du pigment, rôle de la cellule hépatique dans l'élaboration de ce pigment, excrétion par les canaux intra et extra hépatiques.

Chacune de ces grandes divisions dans le mécanisme de la sécrétion biliaire correspond à une classe spéciale d'ictères.

Aux troubles dans la mise en liberté de l'hémoglobine, se rattachent les *ictères hémolytiques.* Ces ictères sont dus, soit à l'afflux trop considérable de pigment sanguin dans le foie, qui transforme, mais ne peut tout excréter (pléiochromie), soit à une biligénie extra-hépatique, (intra vasculaire ou intraparenchymateuse).

Aux lésions de la cellule hépatique peuvent se rattacher tous les ictères dus à l'intoxication brutale des éléments nobles du foie : tous les *ictères toxiques*, dus à l'ingestion de phosphore, d'arsenic, de poisons végétaux ; tous les *ictères infectieux*, dus aux poisons microbiens.

Enfin, aux troubles dans l'excrétion du pigment nous rattacherons tous les *ictères par rétention* : compression du cholédoque, obstruction des voies biliaires, angiocholite. En réalité, dans cette

dernière classe d'ictères, il existe toujours un léger degré d'infection qui porte atteinte directe au parenchyme glandulaire. Cette classe est donc mixte, et peut se rattacher plus ou moins à la seconde. Nous voyons tout de suite que la cellule hépatique semble posséder un rôle éminemment excrétoire : tous les processus infectieux ou mécaniques portant sur ses voies excrétrices se traduisant par une rétention des pigments biliaires.

Puis, vient toute une série d'ictères d'origine peu connue, dans laquelle on peut incriminer l'infection et la rétention, en même temps que la déglobulisation : ictères des cancéreux, des cachectiques, du nouveau-né, de la femme enceinte... Nous reprendrons cette question dans notre dernier chapitre. En rappelant et en nous aidant d'un certain nombre d'expériences pratiquées sur les animaux, nous tâcherons d'interpréter les diverses constatations fournies par l'examen des foies pathologiques humains.

Nous serons conduits, par là, aux conclusions générales sur les mutations de l'hémoglobine dans l'organisme, à l'état normal et à l'état pathologique, et à interpréter d'une façon personnelle les ictères qui ne semblent pas tirer leur origine dans une destruction sanguine bien caractérisée.

Résumé

Le pigment biliaire tire son origine de l'hémoglobine qui imprègne les globules rouges du sang des Vertébrés. Ces éléments sont détruits dans la rate, le pigment libéré est repris par le foie transformé et excrété sous forme de pigment biliaire. Il existe une biligénie extra hépatique, susceptible d'être rencontrée à l'état pathologique, mais considérée comme normale par certains auteurs.

Toute modification apportée dans l'élaboration ou l'excrétion du pigment biliaire provoque une rétention de pigment qui est la manifestation la plus évidente du syndrome ictère.

CHAPITRE II

L'HÉMOLYSE

I. *Le globule rouge.*

II. *L'hémolyse expérimentale.*

A. *In vitro.*

B. *In vivo.*

III. *L'hémolyse physiologique.*

A. Hémolyse splénique.

B. Hémolyse hépatique.

C. Hémolyse dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle osseuse.

IV. *L'hémolyse pathologique.*

PRÉAMBULE

Avant de passer à l'étude des trois phases successives de la biligénie, il nous semble nécessaire de dresser un tableau de nos recherches et de nos expériences. Nous avons groupé notre matériel d'étude en trois catégories : organes normaux, expérimentation, pièces d'autopsie (anatomie pathologique). Nous avons souligné celles de nos préparations qui nous avaient le plus spécialement servi dans notre exposé.

A - Organes normaux

ORGANES	FIXATEUR	COLORATION	OBSERVATIONS
1 Rate supplicié . . .	Bouin Formol	Hémalun Eosine	Pigment ferrugineux et non.
2 *Rate lapin* D . . .	Bouin	Fuchsine acide Vert lumière	Erythrophagie.
3 Rate rat D	Formol Bouin	Hémalun Fuchsine acide	Pigment ferr. - Erythroph.
4 Rate chat 2 mois.	Id.	Hémalun	Peu de pigment.
5 *Rate grenouille* A.	Formol	*Bleu polychrome* Hémalun Altmann Mallory	Erythrophagie. Pigment ferrug. - P. brun.
6 *Rate grenouille* B .	Id.	Hémalun *Bleu polychrome*	Très peu de pigment.
6*a* Rate chien	Bouin	Hémalun	P. jaune intra et extra cell.
7 Foie supplicié . . .	Bouin, Formol Formol	Fuchsine acide Hémalun	Pigment intracellulaire (foie probabl. pathologique).
8 Foie gren. A - B.	Bouin Formol, Bouin	Fuchsine acide Hémalun	Pigment intracell. - Cell. de Kuppfer et cell. lymph.
9 Foie triton	Bouin, Formol	Id.	Pigment.
10 *Foie salamandre* .	Id. Flemming	Fuchsine acide Hémalun Bleu polychrome	Erythroph. : cell. Kuppfer. P. biliaire intra-vasculaire.
11 Foie couleuvre . .	Formol	Hémalun	Id.
12 Foie souris.	Formol, Bouin	Id.	
13 Foie merle.	Formol	Id.	
14 Foie moineau . . .	Bouin	Id.	
15 Foie taupe	Id.	Id.	
16 Foie lézard.	Id.	Id.	
17 Foie chat.	Id.	Id.	
18 Foie lapin D . . .	Id.	Id.	
19 Foie de cobaye . .	Id.	Id.	
20 Foie cobaye (fem. gestante	Id.	Id.	
20*a* Embryon salam.	Formol	Id.	Id.

B - Expérimentation

Biligénie - Intoxication

ANIMAUX	ORGANES	FIXATEUR	COLORATION	OBSERVATIONS
21 Rat A, 150 gr.	Foie, rate, surrénale	Formol Flemming Bouin	Hémalun Eosine	Intoxication chloroformique. 14 séances journalières de 5 minutes.
22 *Lapin* A.	*Foie, rate*	Id. Formol	H. Eosine Fuchs. acide Bleu polychr. H. ferrique	Ligature septique du cholédoque. Péritonite à colibacille. Survie un jour.
23 Souris A.	Foie, rate	Id.	Hémalun	Injection de phalline (1 cc).
24 Rat C . .	Id.	Formol salé Bouin	Id.	Injection de phalline.
25 Cob. A, 615 gr.	Id.	Formol	Hém. Eosine	Ligature du cholédoque. Septicémie à colibacille. Survie un jour.
26 *Cob.* B .	*Foie, rate*	Id.	Id. Fuchs. acide Mallory	Ligature du cholédoque, aseptique. Sacrifice au bout de sept jours.
27 Rat B . .	Foie	Id. Bouin	Hém. Eosine	Splénectomie. Survie six jours. Hémoglobinurie.
28 *Lapin* B.	*Foie, rate*	Formol Bouin	Id. Bleu polychr.	Péritonite colibacillaire.
29 Cob. C .	Foie	Formol salé Bouin	Hémalun Bleu polychr.	Splénectomie. Septicémie.
30 *Cob.* D .	*Foie, rate*	Formol salé	Hémalun	Péritonite à colibacille. Survie six heures.
31 Lapin C.	Foie, rate, surrénale, rein	Id.	Id.	Injection de colibacille intravésicale. Septicémie. Hématuries. Sacrifice le lendemain.

Expérimentation *(Suite)*

L'excrétion des matières colorantes

ANIMAUX	ORGANES	FIXATEUR	OBSERVATIONS
32 *Grenouille* C. .			Injection intrapéritonéale de 1 cc de bleu de méthyle à 1 °/o.
33 Id. D. .			Injection de 1 cc d'éosine à 1 °/o.
34 Id. E. .			Injection de 1 cc de vert lumière à 1 °/o.
35 Id. F. .			Injection de minium en suspension dans l'eau physiologique. 5 centigr./1 cc.
36 Id. G. .			Id.
37 Id. *H.* .			Injection de 2 cc de bleu de méthyle, sac lymphatique dorsal.
38 Id. H[1] .	*Foie, rate,* reins	Formol 10 °/o	Injection de bleu de méthyle à 1 °/o (1 cc). Sacrifiée deux heures après.
39 Id. I. .			Injection de 1 cc de liquide de Mann (bleu de méthyle - éosine).
40 Id. *J.* .			Injection d'encre de Chine diluée au 1/5 (1 cc). Sacrifiée vingt-quatre heures après.
41 Id. *K.* .			Injection d'encre de Chine diluée au 1/5 (1 cc). Sac lymphatique dorsal. Sacrifiée quatre jours après.
42 Id. L. .			Injection de bleu de toluidine.
43 Id. *M.* .			Injection de bleu d'aniline aqueux.
44 Id. N. .			Injection d'orange aqueuse à 1 °/o.

C - Pièces d'autopsie

ORGANES	FIXATEUR	COLORATION	OBSERVATIONS
45 Foie cardiaque A.	Bouin	Hém. Eos. R. du fer	Pigment non ferrugineux.
46 *Surcharge ferrug.* B *du foie*.	Id.	Id.	Pigment ferrugineux.
47 Foie gras C. Int. au véronal.	Id.	Id. H. Eosine	Id.
48 *Foie cardiaque* D (aliéné).	Id.	R. du fer	Id.
49 *Foie* E. *Compression du cholédoque*	Id.	H. Eosine R. du fer	Pigment biliaire.
50 Foie F. Cirrhose pigmentaire	Alcool Formol Bouin	Bleu polychr. H. Eosine Formol Bouin	Hémoglobine dans les cellules de Küppfer. Pigment biliaire. Dégén. pigm. du noyau.
51 *Foie* G. *Foie infectieux*. .	Id.	Hém. Eos. Altmann	Dégénérescence biliaire des noyaux.
52 *Foie* H. *Cirrhose pigment.*	Formol	H. Eosine	Surch. ferr. dans les esp. portes et les cell. de Küp.
53 *Foie* I. *Cancer du foie* . .	Id.	Id.	Dégénér. nucl. P. intravasculaire. P. biliaire.
54 Foie J. Intoxication au gaz d'éclairage	Id.	Bleu polychr. H. Eosine Altmann	Pigment biliaire intravasculaire.
55 *Foie* K. *Fœtus 6 mois*. . .	Bouin	H. Eosine Hémat. ferr. Mann	Pigment biliaire.
56 Rate tuberculeuse A. Enfant 5 ans	Formol	Altmann	Id.
57 Rate tuberculeuse B. Enfant 7 ans	Id.	R. du fer Id.	Pigment ferrugineux. Pigment biliaire.
58 *Rate tuberculeuse* C. Enfant 5 ans	*Formol*	H. Eosine R. du fer Altmann	Pigment ferrugineux. Pigment biliaire.
59 *Embryon humain* de 2 mois et demi	Formol	H. Eosine Id. Altmann Bleu polychr. Mann	Pigment biliaire intravasculaire. Pigment biliaire dans les cellules cartilagineuses.
60 *Surrénale* A (broncho-pneumonie tuberculeuse	Id.	Altmann Hémat. ferr. Bleu polychr.	Pigment biliaire. Hématophagie.

I. LE GLOBULE ROUGE

Chez la plupart des Invertébrés, le liquide qui remplit le coelome ou l'appareil circulatoire est incolore : il ne contient que des cellules d'origine conjonctive, que l'on a pu comparer à des leucocytes. Chez quelques espèces, assez peu évoluées parfois, le sang renferme un « pigment respiratoire » dissous dans le plasma, et qui est tantôt rouge (hémoglobine, hémérythrine) tantôt bleu (hémocyanine) ou vert (chlorocruorine).

Ces pigments, très voisins chimiquement, et dont la formule se rapproche d'une façon remarquable de celle de la chlorophylle végétale, ont la même valeur fonctionnelle : ils assurent l'hématose, c'est-à-dire la fixation de l'oxygène nécessaire aux tissus. L'hémoglobine seule nous retiendra ici, non pas qu'elle ait une plus grande importance que les autres pigments respiratoires pour le sujet qui nous intéresse, mais parce qu'elle est caractéristique du globule sanguin des Vertébrés en général et de l'homme en particulier.

Nous avons étudié dans le précédent chapitre la composition chimique de l'hémoglobine : composé albuminoïde de fer, contenant un noyau protéique, la *globine*, et un noyau ferrugineux, l'*hématine*. Si les cristaux d'hémoglobine

changent d'aspect suivant les espèces, il n'en est pas de même des cristaux d'hématine, composé stable, dont les propriétés et la formule chimique ne varient jamais. La globine seule est l'élément variable du pigment sanguin, elle se modifie avec les espèces considérées, et contribue à donner aux cristaux d'hémoglobine une forme spécifique et une composition chimique un peu différente.

L'hémoglobine peut apparaître sous forme de solution dans le plasma sanguin ou le liquide cœlomique de quelques Invertébrés : Annélides (lombric), Insectes, Crustacés (daphnies), Mollusques (planorbe). Mais, fréquemment, elle imprègne le stroma d'éléments cellulaires circulant dans le liquide cavitaire et le sang de quelques espèces. Chez les Holothuries, de nombreux Polychètes (glycères, térébelles) des Géphyriens (phascolosoma, sipunculus), les globules sanguins contiennent une hémoglobine riche en fer (hémérythrine). La présence des globules rouges est constante chez les Vertébrés, sauf chez l'amphioxus et quelques larves de poissons inférieurs, après avoir subi des variations chez les Invertébrés les plus différenciés. Cette présence des hématies est en rapport avec l'importance de l'hématose et des échanges respiratoires chez les animaux supérieurs, ainsi qu'avec la production de chaleur chez les oiseaux et les mammifères. La présence de globules augmente en effet la surface respiratoire du sang circulant ; d'autre part, plus les globules sont petits et plus la

surface d'oxydation est grande ; tous ces facteurs sont en rapport avec l'activité fonctionnelle de l'organisme envisagé.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de faire une description détaillée des globules rouges dans le règne animal ; mais nous devons comparer rapidement, les globules des Invertébrés, des Vertébrés inférieurs et des Mammifères.

Les hématies des *Invertébrés* sont connues depuis longtemps.

De Quatrefages avait, en 1850, signalé la présence de globules rouges dans le sang des Glycériens (annélides polychètes), contenu dans la cavité cœlomique. Depuis, l'étude du sang de ces animaux a été entreprise par L. Cuénot, Goodrich, Kollmann, Romieu. La description des éléments du sang des Glycères nous servira de type dans l'étude des hématies des Invertébrés. Ce sont des disques circulaires, quand ils sont vus à plat, avec noyau central, invisible sur le vivant, mais apparaissant après un début de laquage. Une membrane étirable, éosinophile, entoure le cytoplasma, qui semble être formé d'un liquide jaune orangé : ce liquide donne les réactions de l'hémoglobine. Le noyau est un sphéroïde, d'aspect compact, avec une chromatine en grains volumineux : il donne la réaction de la benzidine, caractéristique du pigment sanguin. Kollmann puis Romieu ont vu ces globules se diviser par amitose. La forme et la dimension des hématies des Invertébrés est assez variable, et leur distribution dans l'embranchement est tout à fait imprévue : on ignore encore aujourd'hui pourquoi il existe des globules rouges chez certaines espèces d'Invertébrés, alors que d'autres extrêmement voisins, n'en possèdent pas.

Les hématies des *Vertébrés* sont *nucléées* ou *anucléées*. Les globules rouges nucléés se rencontrent chez les poissons, les batraciens, les reptiles, les oiseaux et les embryons des mammifères. Ces globules se ressemblent quant à la structure dans ces différents groupes et nous prendrons comme

type les *globules des batraciens*, que nous retrouverons fréquemment dans nos descriptions futures.

Ce sont des éléments de dimensions considérables, dont le diamètre varie de 23 μ chez la grenouille à 60 μ chez le protée.

Ces hématies sont elliptiques, fusiformes, avec un noyau clair qui fait bomber le disque en son centre. Elles sont transparentes, entourées d'une strie bordante, élastique, de structure fibrillaire. On a décrit dans l'intérieur du cytoplama réticulé des filaments mitochondriaux. Le noyau, petit, par rapport à la masse totale du disque, est séparé du cytoplasma par une membrane ; il ne possède pas de véritable nucléole, son réseau de chromatine est serré, régulier et compact. Golgi a décrit un centrosome aux environs du noyau. Cette description du globule nucléé met en relief sa valeur cellulaire : c'est bien là une véritable cellule, capable de se régénérer, et dont la physiologie quoique mal connue encore, semble bien comparable à celle des autres cellules de l'organisme. Ici, le protoplasma est chargé d'hémoglobine sous forme de pseudo-solution ; il est hautement différencié en vue de fixer l'oxygène dans les capillaires branchiaux ou pulmonaires. A côté de cette substance colorante, le cytoplasme du globule rouge semble renfermer du glycogène et des graisses.

Les globules rouges des *mammifères adultes* présentent une différenciation fonctionnelle beaucoup plus grande. Ils n'ont plus de noyau, mais l'embryologie démontre qu'ils dérivent de cellules primitivement nucléées. Ce sont des masses de protoplasma anucléées qui n'apparaissent qu'à un stade relativement avancé du développement. Chez l'homme, les hématies sont des disques circulaires dont le diamètre est de 7.7 μ et l'épaisseur 1,9 μ. Leur centre est excavé, et apparaît au microscope comme un cercle clair. Ces globules sont étirables, de couleur jaune pâle et semblent formés d'une membrane élastique, incolore, anhiste, entourant une masse fluide, formé d'un réticulum très fin dans les mailles duquel se trouve l'hémoglobine. Le globule rouge adulte ne présente, normalement, aucune inclusion colorable par les méthodes histologiques : certains

corpuscules décrits dans l'intérieur du stroma seraient soit des artéfacts, soit des résidus nucléaires. Nous verrons plus loin quelles sont les modifications apportées dans la structure du globule par les divers agents hémolytiques.

Il est établi que les hématies sont susceptibles de se modifier avec la plus grande facilité sous l'influence de facteurs traumatisants minimes, facteurs d'origine physique : chaleur, froid, électricité, traumatismes directs ; d'origine chimique et biologique : poisons minéraux et végétaux, toxines parasitaires. Ces corpuscules ne sont plus comparables à des cellules nucléées dont l'énergie est sans cesse en activité, ils ne se reproduisent pas.

On ne peut envisager le globule rouge que comme un élément transitoire, déjà dégénéré, dont l'existence ne peut être que fort courte, d'autant plus courte que l'hématie est le substratum sur lequel se déroulent des phénomènes physicochimiques d'une complexité toute particulière. De plus, on sait que les cellules privées de noyau (mérotomie) sont vouées à une destruction rapide, il en est de même du globule rouge qui ne possède vis-à-vis des agents extérieurs aucun moyen de défense (sécrétion d'antitoxines, par exemple).

Nous n'avons pas à interpréter longuement, dans ce travail, la disparition du noyau dans l'hématie adulte : il y a certainement, dans cette masse protoplasmique anucléée une suppression presque totale des combustions intracellulaires, qui, normalement, s'effectuent dans une cellule complète (relations nucléo-cytoplasmiques). L'élément chargé de fournir l'oxygène aux tissus ne saurait le consommer qu'en faible quantité pour son propre compte.

Les hématies de l'homme et des mammifères se colorent, sur des préparations fixées par les colorants acides d'aniline : éosine, fuchsine acide, orange. Elles ont une électivité toute particulière pour l'orange. Le bleu polychrome donne de bonnes colorations, dans les cas où l'on veut étudier les inclusions hémoglobiniques : celles-ci,

comme les globules rouges, sont colorées en vert. Les hématies sont colorées en bleu noir par l'hématoxyline ferrique : la laque ferrique ainsi obtenue est probablement due à la présence de l'hémoglobine autant peut-être qu'à celle des graisses.

Normalement, dans certains organes ou dans le sang des vaisseaux, il arrive que certains globules rouges présentent des modifications sensibles dans leurs affinités colorantes, et principalement une moindre affinité pour les colorants acides : ces modifications sont dues soit à un début d'hémolyse, soit à de légères différences dans la constitution chimique du globule, (hématie jeune, ou globule en voie de désintégration).

Quelques réactifs de l'hémoglobine ont été employés pour déceler celle-ci dans les globules rouges : les méthodes à la benzidine et à la teinture de Gaïac colorent l'hématie en bleu ou en vert, mais d'une façon diffuse et très infidèle ; dans une préparation fixée, il est difficile de dire si les colorations observées sont dues à l'action de l'hémoglobine ou du fixateur. Nous avons, dans nos recherches, employé comme fixateur : le formol à 10 0/0, salé ou non, qui conserve bien l'hémoglobine ; le liquide de Bouin conserve les hématies mais ne semble pas fixer convenablement les globules blancs : nous l'avons employé avec fruit dans des préparations de foie embryonnaire.

De nombreuses théories ont été proposées successivement pour expliquer la constitution du globule ; elles ont tout d'abord eu pour bases l'observation microscopique qui permit d'interpréter les phénomènes physico-chimiques de l'hémolyse enregistrés auparavant.

On considère maintenant le globule rouge comme une masse protoplasmique formant avec l'hémoglobine une combinaison physico-chimique lâche, un complexe colloïdal facilement dissociable. Cette masse, assez instable, est entourée d'une membrane qui n'est, en réalité, qu'une condensation du stroma. Cette enveloppe est semi-perméable au sens de Pfeffer. Dans un sérum humain normal, le globule rouge humain est en équilibre ; la membrane semi-perméable du globule ne permet normalement le passage à aucun des corps contenus dans le plasma : elle n'est perméable qu'à certains gaz : (O, CO_2, CO,) dans les deux sens, à l'urée et à quelques sels. Si le liquide ambiant subit des modifications dans sa teneur en composés solubles, la constitution du globule varie, et suivant que la concentration augmente ou diminue, l'hématie change de forme, se contracte ou se dilate ; il arrive un moment où la dissociation est complète. On a fait intervenir récemment la théorie des ions dans l'explication de la physique globulaire. La nature des ions du plasma, leur charge électrique, leurs propriétés en général, influent sur la membrane qui devient plus ou moins perméable, et l'on

est ainsi conduit à une explication de l'hémolyse, tant expérimentale que physiologique et pathologique.

II. L'HÉMOLYSE EXPÉRIMENTALE

a) In vitro

On a remarqué depuis longtemps qu'une certaine quantité d'eau distillée ajoutée à du sang défibriné ou non, amène une séparation instantanée des stromas globulaires et de l'hémoglobine qui les imprègne. Le liquide, trouble d'abord, devient ensuite transparent et d'un beau rouge : l'hémoglobine s'est dissoute dans le liquide ajouté. Ce phénomène a reçu le nom d'hémolyse. Il se produit, en réalité, dans la majorité des cas, une simple diffusion de l'hémoglobine, et non une dissolution complète du corps de l'hématie : tout se passe comme si le pigment était plus soluble dans l'eau distillée que dans le stroma qui lui sert primitivement de support. C'est, du reste, en mettant à profit cette constatation que les auteurs ont pu étudier la charpente cytoplasmique du globule et en décrire les particularités.

Lorsqu'on ajoute à l'eau distillée une certaine quantité de chlorure de sodium ou de sulfate de sodium (Malassez, 1872), variable d'ailleurs suivant les espèces animales considérées, on empêche la diffusion de se produire ; les globules humains, par exemple, ne sont plus modifiés dans leur constitution par une solution de chlorure de sodium

au taux de 7 à 9 gr. 0/00. Le *sérum physiologique* ainsi préparé, conserve indéfiniment les globules à la température de 37°, lorsqu'il est stérile.

De nombreuses expériences ont été tentées en vue d'établir la limite de concentration minima nécessaire à la conservation de l'hémoglobine dans le globule rouge humain : Hamburger a proposé le taux de 4 gr. 8 0/00 de Cl Na. Ce taux varie avec le sel employé, et les solutions de sels différents — ayant la même propriété conservatrice — sont dites *solutions isotoniques.*

Il va sans dire que, dans le sang circulant, le plasma sanguin est *isotonique*, puisque les hématies demeurent intactes en sa présence. Une méthode intéressante a permis de trouver les liquides isotoniques comparables au plasma sanguin. Des physiciens ont démontré que les points de congélation sont identiques pour des liquides ayant la même concentration moléculaire : le plasma sanguin a comme point de congélation 0, 56 ; une solution de Cl Na à 0,93 0/0 possède le même point cryoscopique, donc lui est isotonique (Hamburger. Hedin, Malassez, Winter, Bousquet).

Il existe des substances qui, *in vitro*, laissent diffuser l'hémoglobine, quelle que soit la concentration de leur solution ; l'*urée*, par exemple, en solution dans l'eau distillée, ne peut servir à la préparation des solutions isotoniques : le globule rouge est désagrégé à n'importe quel taux de la solution ; la membrane qui entoure

le globule s'est « perméabilisée ». Si l'on ajoute à la solution d'urée une certaine quantité de chlorure de sodium, quantité suffisante pour rendre le liquide isotonique, les globules rouges ne sont plus désagrégés. Dans la même catégorie de substances, nous pourrions citer les *sels d'ammonium*, la *glycérine*, qui sont sans effet sur le globule en solution isotonique de chlorure de sodium.

A l'encontre de ces produits, il existe une catégorie de corps qui provoquent la destruction totale de l'hématie par digestion du stroma, et la mise en liberté de l'hémoglobine. Ce sont des agents *hématolytiques* par excellence. L'hémolyse par les *acides* et les *sels biliaires*, par exemple (M. Humfeld, M. Dusch), est d'une énergie considérable, le globule est dissous en totalité. Une faible quantité de bile ajoutée à un sérum isotonique, voire même à du plasma sanguin, provoque la diffusion du pigment hémoglobique ; l'action est donc toute différente de celle de l'urée, dont le pouvoir hémolysant ne se manifeste que lorsqu'elle est employée seule, en solution dans l'eau distillée. Parmi les substances, qui, *in vitro*, ont la même influence que la bile sur la constitution du globule rouge, nous pouvons citer : les *sels alcalins des acides gras*, les *alcalis*, les *silicates alcalins*, le *sublimé*, l'*acide pyrogallique*, le *bleu de méthylène*, la *toluylène diamine* (J. Parisot), *certains glucosides* : *digitaline*, *solanine*, *saponine*, et parmi les produits d'origine bio-

logique : les *venins*, certains *diastases*, des *sérums*, des *extraits d'organes*, et des *toxines animales* et *microbiennes* (staphylocoque pyogène, tétanos, colibacille, vibrion septique, charbon symptomatique, streptocoque, acides gras du bacille de Koch, cultures de peste, bacille diphtérique).

Certaines *diastases* de l'organisme employées en faible quantité, sont capables d'hémolyser les globules rouges en suspension dans un sérum isotonique. Tels sont, par exemple, les *sucs pancréatique* et *intestinal* qui, employés isolément, sont inactifs, mais dont le mélange provoque l'hémolyse instantanée, complète, une véritable digestion de l'hématie. Cette propriété du mélange de deux diastases se complétant en vue de produire la destruction des albumines hétérogènes, a permis d'expliquer certains phénomènes sérologiques jusque-là très obscurs, (théorie de la sensibilisatrice et du complément).

Les *sérums* d'une espèce différente de celle d'où proviennent les globules d'un sang donné, sont fréquemment hémolytiques, *in vitro*. Il faut pour que le phénomène se produise, que les espèces soient éloignées : le sérum du chien, du lapin, dissout les globules de l'homme, et réciproquement, le sérum humain dissout les hématies du chien et du lapin.

Le *sérum d'anguille* est le plus hématolytique des sérums connus, il dissout les hématies du cobaye à des dilutions de 1/20.000.

Les extraits d'organes, que l'on considérait

autrefois comme hémolytiques (Korschun, Morgenroth, Metschnikoff, Klein, Shibayama) ne doivent, en réalité, leurs propriétés hémolysantes qu'aux produits d'autolyse qui se sont formés lors de leur préparation (Nolf, Achard, Foix et Salin ; Ferré et Mauriac). Seuls, les *extraits de rate* ont un pouvoir hémolytique spécifique, ne s'exerçant pas sur les hématies d'autres espèces animales (Gilbert, Chabrol, Bénard). L'accord est d'ailleurs bien loin d'être fait sur la question du pouvoir hémolytique expérimental des extraits de rate. Les recherches de Widal, Abrami et Brulé conduisent à un résultat diamétralement opposé aux conclusions des partisans de l'hémolyse splénique, et il est difficile, à l'heure actuelle, d'avoir des données bien précises sur ce sujet ; il n'en subsiste pas moins, semble-t-il, de toutes ces recherches, que les extraits d'organes, dans des circonstances particulières, peuvent acquérir le pouvoir d'hémolyser les globules rouges, *in vitro*. Nous aurons l'occasion de parler plus longuement de cette question en étudiant le pouvoir hématolytique expérimental des organes, envisagés chez l'animal vivant.

Parmi les substances qui provoquent l'hémolyse, il faut signaler plus spécialement le *venin des serpents*. Le venin de cobra, par exemple, hémolyse les hématies de certaines espèces (homme, chien, cheval, grenouille) mais respecte les globules du bœuf et du mouton, à moins

que l'on ne mette en leur présence du sérum de ces animaux, ou des stromas globulaires d'un globule hémolysable. On a longuement discuté sur la nature de la substance qui « sensibilise » ainsi les globules réfractaires. Est-ce une lécithine, sont-ce des acides gras ? Nous ne discuterons pas ici ces questions d'ordre purement biologique. Et cependant, nous sommes conduits tout naturellement à signaler la propriété très nette que possèdent certains corps, de « fragiliser » les globules, sans les détruire, c'est-à-dire de les mettre dans des conditions telles qu'ils seront attaqués par des substances normalement inactives. Telles seraient, dans certains cas, la *ricine* qui n'est hémolytique qu'en présence d'une lécithine, la *toluylène-diamine*, qui rend les globules rouges sensibles à l'action des *extraits spléniques*. Nous reviendrons sur cette question dans l'article suivant.

b) In vivo

Dès que l'on s'adresse à un organisme vivant, la question de l'hémolyse se complique et les résultats obtenus par les auteurs semblent plus variables et plus discordants. En effet, les produits dissous dans le plasma sanguin (substances chimiquement définies : cholestérine, ou substances d'origine inconnue : antihémolysines) viennent s'opposer aux effets de l'agent hémolytique. Nous aurions à envisager, dans cette question complexe, des corps d'origine bien différente :

nous passerons rapidement en revue dans cette étude les substances dont l'action est manifeste, et met en lumière certains points débattus encore de la pathogénie des affections dites hémolytiques.

L'*eau distillée*, qui agit mécaniquement, pour ainsi dire, comme nous l'avons vu dans notre premier paragraphe, est capable de laquer le sang circulant, mais seulement lorsqu'elle est employée en grande quantité. La résistance particulière des hématies circulantes est due, dans ce cas, à la rapidité d'élimination de l'eau par le rein.

On a étudié sur l'animal vivant l'action des *toxines microbiennes*. Les toxines *staphylococciques*; *tétanique* et *streptococciques*, ont une action directement hémolytique. Dans les infections aiguës, on a d'ailleurs décrit des *ictères* dits *hémolysiniques*, qui sont dus à l'altération des globules rouges par des toxines diverses : c'est ainsi que les infections streptococciques, pneumoniques, la syphilis, la tuberculose, le cancer, le paludisme, les entérites, produisent des anémies, par suite d'une atteinte directe des hématies.

Dans les *intoxications expérimentales* par le *chloroforme*, le *plomb*, les *venins*, la *phalline*, la *fougère mâle*, les *toxines de l'ankylostome* et du *bothriocéphale*, on observe une hémolyse exagérée conduisant parfois à l'ictère franc.

C'est là une action *directe* sur le globule rouge.

Les auteurs qui ont entrepris l'étude des ictères hémolytiques (Chauffard, Widal, Abrami,

Brulé) ont multiplié les recherches expérimentales sur l'hémolyse. Des substances particulièrement intéressantes semblaient reproduire dans toutes leur pureté les phénomènes observés chez les malades atteints d'ictère hémolytique. La toluylène-diamine, en particulier, agirait sur le globule rouge, en le fragilisant, et en permettant dans la suite sa plus facile destruction dans les organes hématolytiques, et en particulier dans la rate.

De ces expériences, suivies d'autres semblables (avec la pyrodine, par exemple), il découle que, dans certains cas, l'organisme est capable de fabriquer, grâce à des agents particuliers mis en circulation dans le sang (toluylène-diamine, pyrodine, venin de cobra) des produits biologiques fragilisant les globules rouges et permettant à ceux-ci d'être détruits dans l'organisme.

Nous entrevoyons donc l'existence d'actions hémolytiques secondaires s'exerçant sur des globules fragilisés, par l'intervention de certains organes. Nous conclurons en disant qu'il existe deux catégories de substances hémolysantes :

1° celles qui provoquent l'hémolyse *directement*, par action sur le globule rouge lui-même, comme si l'expérience avait lieu *in vitro* ;

2° celles qui hémolysent *indirectement*, par action préalable sur un organe dont le pouvoir hémolysant se trouve renforcé, tandis que la résistance du globule est diminuée.

Ces conclusions, que nous ne pousserons pas

plus à fond, nous conduisent à l'étude de l'hémolyse normale chez les Vertébrés inférieurs et supérieurs, puis chez l'homme.

III. L'HÉMOLYSE PHYSIOLOGIQUE

Les globules rouges sont soumis, dans l'organisme, à l'action de complexes physico-chimiques susceptibles de les détruire et de mettre en liberté leurs éléments constituants. Nous sommes en présence d'un phénomène d'ordre physiologique qui a depuis longtemps attiré l'attention des auteurs : comment le sang est-il détruit dans l'organisme ? Par quel mécanisme les produits de désintégration des hématies abandonnent-ils les vaisseaux pour être excrétés par le foie ? Telles sont les questions qui vont nous retenir dans ce paragraphe. Nous verrons rapidement quelles sont les recherches effectuées par les physiologistes pour établir le pouvoir érythrolytique de certains organes, de la rate en particulier ; puis, nous décrirons plus longuement, en nous aidant de recherches personnelles, les données d'ordre histologique démontrant le rôle hémolytique de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse. La conclusion de cet article indispensable de notre travail élargira le domaine de l'hémolyse physiologique, en l'étendant à des éléments conjonctifs et endothéliaux divers qui phagocytent les globules rouges et en extraient les produits éliminés ensuite par le foie.

La *rate* est un des premiers organes hémolytiques qui aient attiré l'attention des biologistes dans l'étude de l'hémolyse.

Bien que les premières constatations faites à ce sujet fussent d'ordre histologique (Kœlliker, 1847), nous exposerons tout d'abord, rapidement, les observations des physiologistes, pour nous étendre ensuite plus longuement sur les descriptions anatomiques qui ont été faites des éléments de la rate et des organes hématolytiques.

Béclard signale en 1848 une diminution considérable du nombre des globules rouges dans la veine splénique (branche de la veine porte et vaisseau efférent de la rate), comparativement au nombre des globules contenus dans la veine jugulaire. Ses expériences, reprises par une série d'auteurs (Lehmann, Funke, Malassez et Picard, Hayem, Bizzozero et Salvioli, Lockard, Gibson, Grigorescu, von Middendorf, Glass, Gurwitch, Bain, Paton, Gulland et Fowler), furent tantôt vérifiées, tantôt controversées. Les expériences de ce genre étant d'une complexité toute particulière, les conclusions ne pouvaient qu'être divergentes, et les recherches abandonnées sur ce point furent reprises dans une autre direction ; la veine splénique renferme-t-elle de l'hémoglobine libre ? Là encore, la conclusion est incertaine. Bain et O. Weill trouvent de l'hémoglobine dans le plasma de la veine splénique, Schaefer et H. Bénard nient la présence de ce pigment dans ce même liquide. L'examen du sang à l'entrée et à la sortie de la rate, effectué à l'aide des techniques actuelles ne peut donc apporter de conclusions fermes au problème de l'hémolyse splénique.

Il est d'ailleurs un fait très important à considérer, c'est la faible quantité des globules rouges détruits en 24 heures. Elle est évaluée par Quincke à 1/20 environ de leur masse totale. Cette quantité est représentée par une excrétion proportionnelle de pigments biliaires. Les pro-

cédés de recherches actuels sont encore trop peu sensibles pour permettre d'apprécier une aussi faible réduction dans la masse totale des éléments du sang. De plus, les globules rouges se renouvellent constamment, leurs variations numériques demeurent insensibles.

Les recherches furent poussées d'un autre côté encore, donnant cette fois quelques résultats avec l'opération de la *splénectomie.*

Déjà très ancienne (Zaccarelli, 1549), la splénectomie fut reprise, dans le domaine expérimental cette fois, vers 1872. Mosler, à cette époque, constate l'abaissement du taux des globules rouges après la splénectomie chez le chien. Par la suite, une série de recherches fut instituée dans ce sens par de nombreux biologistes, sur des animaux divers ; leurs conclusions sont absolument discordantes : les uns trouvent une diminution des globules rouges, les autres ne signalent aucune modification appréciable dans la masse des globules. Les splénectomies effectuées chez l'homme n'apportent, elles, non plus, aucun éclaircissement. La série de ces expériences serait plutôt contraire à la théorie de l'hémolyse dans le parenchyme splénique ; mais, on ne peut en réalité, dans de pareilles recherches, se mettre à l'abri des divers facteurs secondaires qui viennent influer sur les réactions de l'organisme (traumatisme chirurgical, intoxication par les antiseptiques, les anesthésiques, anémie, modification dans l'équilibre physiologique de l'individu).

Lapicque, Paton et Goodall (1902-1903) étudient alors l'influence de la pléthore sanguine chez les animaux normaux et chez les splénectomisés.

L'injection de globules de même espèce à un animal normal est suivie d'une pléthore sanguine qui dure aussi longtemps que chez l'animal dératé. Le rôle hémolytique de la rate était infirmé par cette expérience.

Les poisons hémolytiques que nous avons signalés dans notre précédent article ont été étudiés chez des animaux dératés : la sensibilité de l'hématie aux poisons est moins grande chez les animaux opérés que chez les animaux normaux : l'extirpation de la rate amène donc une augmentation — minime — de la résistance des hématies.

Il est une constatation qui nous intéresse beaucoup plus : l'excrétion des pigments biliaires tombe de moitié chez les animaux splénectomisés (Puglièse). Charrin et Moussu (1905), Joannovics et Gauckler (1908) confirment les dires de Puglièse : la diminution de la quantité de pigment excrété tient à un défaut d'apport d'hémoglobine.

La splénectomie provoque une réaction très intéressante de certains organes qui s'hypertrophient et semblent remplacer l'organe absent : les fonctions des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sont nettement suractivées. Nous verrons qu'il s'agit là d'un phénomène de suppléance qui tient à ce fait que, normalement, dans les tissus hématopoïétiques, il y a, en même temps qu'une formation d'éléments sanguins, une destruction minime de ces mêmes éléments. Il est de toute évidence que les recherches effectuées par les physiologistes n'ont pu porter sur la moelle osseuse, celle-ci ne traduisant presque jamais ses réactions à l'examen macroscopique.

Nous résumerons ce paragraphe en disant que :

1° *L'extirpation de la rate amène une augmentation minime de la résistance des hématies* ;

2° *La rate semble exercer une influence favorable à l'action de certains poisons hématiques* (toluylènediamine, pyrodine) ;

3° *La splénectomie amène une diminution très notable de l'excrétion des pigments biliaires ;*

4° *Différents organes réagissent tout particulièrement après la splénectomie, en particulier les ganglions lymphatiques, les glandes hémolymphatiques et la moelle osseuse.*

Les recherches effectuées par les histologistes tendent à établir nettement le pouvoir hémolytique de la rate, et accessoirement des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse. Nous étudierons tout d'abord l'*hémolyse splénique.*

a) Hémolyse splénique

La rate n'existe pas chez les Invertébrés. Elle fait son apparition chez les poissons, et les travaux de Laguesse sur la rate primitive de ces Vertébrés inférieurs ont eu pour résultat de permettre l'étude plus approfondie du parenchyme splénique dans la série des animaux supérieurs. Nous n'avons pas à décrire ici tous les éléments de la rate : disons simplement que cet organe se compose essentiellement d'un réticulum dans lequel se disposent deux formations

bien distinctes : la *pulpe blanche* formée de lymphocytes entourant les artères spléniques, et la *pulpe rouge*, qui est en communication d'une part avec les artères, d'autre part avec les veines spléniques, formant des cordons irrégulièrement anastomosés, appelés cordons de Billroth ; dans cette pulpe se rencontrent tous les éléments du sang : globules rouges, leucocytes divers.... Ajoutons que l'endothélium des sinus spléniques est capable, chez certains animaux (batraciens), de prendre une importance considérable, formant de véritables îlots de grandes cellules, capables de se détacher, et d'émigrer dans la circulation porte.

La pulpe rouge renferme les globules rouges et les éléments phagocytaires auxquels nous serons amené à accorder une attention toute particulière.

L'érythrolyse dans la rate a été signalée et décrite pour la première fois par Kolliker (1847). Cet auteur constate que, dans la rate, les hématies se modifient, se contractent et se transforment finalement en granulations pigmentaires, libres ou en amas ; il note, de plus, que certaines cellules volumineuses renferment des globules rouges à tous les stades de régression.

Depuis cet auteur, deux écoles se sont trouvées en présence : les partisans de l'érythrolyse splénique, et ceux qui nient formellement le pouvoir hémolytique de la rate. Parmi ces derniers, nous citerons Legros, Robin et Cadiat, Ponfick et Siebel, Widal et ses élèves, qui ne

concèdent à la rate que le pouvoir de recueillir les débris des hématies détruites dans les tissus et la circulation générale.

La grande majorité des histologistes s'est prononcée en faveur de l'érythrolyse splénique, et les descriptions de ce phénomène abondent dans les observations histologiques et anatomopathologiques. Nous citerons tout d'abord le travail de J. Denys (1888) qui tout en niant l'existence de cellules renfermant normalement des globules rouges dans le parenchyme splénique, pense que la rate provoque une libération de l'hémoglobine qui est, soit entraînée en dissolution dans le plasma, jusqu'au foie (où elle est transformée en bilirubine), soit captée par des cellules endothéliales de la rate, décomposée et transformée en granulations ferriques. Kusnezoff avait auparavant constaté, (par l'examen sur platine chauffante de la rate de plusieurs espèces animales) la phagocytose des hématies par les globules blancs : cette érythrolyse serait physiologique, et aboutirait à la formation de pigments ultérieurement rejetés par ces cellules dans la circulation porte. Malinin pense que la rate n'hémolyse que les vieux globules, qui ne possèdent plus les mêmes propriétés physicochimiques que les globules normaux ; Foa pense au contraire que la rate est capable d'hémolyser les hématies normales, tout comme les globules usés ; en ligaturant incomplètement la veine splénique, il voit apparaître une quantité considérable

d'hématophages. Le travail important de Gabbi (1890) démontre l'existence, dans tous les organes hématopoïétiques, de cellules globulifères. Celles-ci captent les globules vieillis et les globules normaux, elles sont capables de transformer les hématies en pigment : il n'y a pas d'hémolyse en dehors de ces cellules. Le pigment formé est libéré, et à l'état physiologique, la rate seule est capable de capter les globules rouges. La splénectomie ou la transfusion du sang entraînent l'apparition de cellules globulifères dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle osseuse.

Hunter (1892) reprend les idées de Gabbi, mais prétend que l'hémoglobine est capable d'arriver en majeure partie au foie, où elle est transformée en bilirubine, une autre partie est reprise par la rate et transformée en pigment hématique.

Une observation intéressante de Lintvarev signale que les érythrophages parviennent, avec les globules rouges qu'ils ont englobés et transformés, jusqu'aux capillaires du foie ; là ils abandonnent leur contenu protoplasmique aux cellules hépatiques.

Nous verrons plus loin les conclusions tirées de la pathologie.

Que résulte-t-il de l'ensemble de ces observations ? Tout d'abord qu'il existe *normalement* une hématophagie splénique, sous la dépendance de grandes cellules qui commencent à élaborer le

pigment biliaire aux dépens de la totalité du globule (pigment et stroma).

Y a-t-il participation constante du parenchyme splénique dans le processus érythrophagique ? C'est ce que nous allons étudier en détail, d'après nos *recherches personnelles*. Nous nous adresserons, pour notre étude, à des rates d'animaux différents, puis à la rate humaine, et nous comparerons finalement les images observées.

Nous commencerons notre description par celle d'une rate de batracien, dans le cas particulier, la grenouille.

Parmi les auteurs qui ont étudié la rate de la grenouille on peut citer : Kolliker, Ecker, Muller, Ponfick, Kusnezoff, Bizzozero, Siebel, Gaupp et Virschow.

Ces auteurs décrivent dans cet organe deux formations distinctes : 1° Une pulpe blanche (Syn. nodules lymphatiques, parenchyme périartériel, follicules, corpuscules de Malpighi), formée d'amas leucocytaires, semblables à ceux que l'on rencontre dans la pulpe blanche de la rate des mammifères ; 2° une pulpe rouge, qui renferme une série de cellules dont Gaupp donne. en 1899, une énumération complète.

Cette pulpe rouge nous retiendra spécialement, car elle contient les globules rouges, et les éléments cellulaires qui les détruisent.

On trouve, dans la pulpe rouge, suivant la description donnée par Gaupp : *a*) des globules rouges nucléés ; *b*) des leucocytes de petite taille ; *c*) des leucocytes granuleux, *d*) de gros lymphocytes, deux fois plus volumineux que les hématies, contenant de 3 à 8 noyaux. Ces gros lymphocytes sont plus nombreux sous la capsule que dans les sinus veineux. Gaupp décrit encore : *e*) des cellules éosinophiles ; *f*) des *cellules pigmentaires*, rondes, ou ovales, qui possèdent un ou plusieurs noyaux, et qui renferment plus ou moins

de pigment ; ce pigment est jaune or, brun ou noir ; *g*) *des cellules qui contiennent des globules rouges* ; *h*) des *corpuscules pigmentaires* libres.

La description de Gaupp révèle donc qu'il existe dans la pulpe rouge de la rate de la grenouille, des éléments très nombreux, parmi lesquels nous ne retiendrons que : les globules rouges, les cellules pigmentaires, les cellules globulifères et les corpuscules pigmentaires libres.

L'analyse du travail de l'auteur précité nous a prouvé que depuis longtemps déjà Kolliker, puis Kusnezoff, Ponfick et Siebel, considéraient les *cellules pigmentaires* comme des cellules captant le pigment sanguin pour le transformer en pigment ferrugineux ; les phénomènes de globulopexie sont beaucoup plus nets chez les animaux hibernants, c'est-à-dire à l'état de jeûne.

Kusnezoff, en particulier, constate que les cellules pigmentaires, examinées sur platine chauffante, dans l'organe vivant, exécutent des mouvements amiboïdes ; les globules rouges se fragmentent dans leur intérieur en fins granules hématiques.

L'opinion de Kolliker (1847) est donc confirmée par cette constatation : « la rate est un organe dans lequel les globules rouges périssent en masse ».

Muller (1865), émet l'opinion que les cellules pigmentaires (qui transforment les débris globulaires) sont situées dans la pulpe rouge. Hoyer, admet qu'il y a une relation entre les corpuscules de Malpighi (pulpe blanche), et les amas de cellules pigmentaires. Selon l'idée d'Eberth, les cellules pigmentaires de la rate sont identiques à celles que l'on rencontre dans le foie : ce sont donc des éléments capables de se déplacer, ou d'être assimilés aux cellules lymphoïdes qui, dans le foie de la grenouille, se chargent progressivement de pigment.

Les descriptions des auteurs ne concordent pas,

mais tous sont d'accord pour admettre l'existence de cellules globulifères. Il y a aussi une destruction globulaire intravasculaire, sans intervention de cellules phagocytaires.

Nous avons repris, à notre tour, l'étude de la rate de la grenouille. L'organe varie d'importance suivant les moments : avant l'hiver, la rate renferme beaucoup de pigments, beaucoup de cellules globulifères : les figures d'érythrophagie y sont très nettes. Nous prendrons comme type de notre description la rate d'une grenouille sacrifiée au mois de novembre (n° 5). L'organe est fixé au formol à 10 0/0 (salé ou non), ce fixateur conserve parfaitement l'hémoglobine et les pigments. Les différents éléments de la pulpe splénique sont bien conservés.

La rate entière est débitée, après inclusion à la paraffine, en coupes minces, de 4 à 6 μ. Différentes colorations sont à notre disposition, en particulier la méthode d'Altmann modifiée (fuchsine acide à 20 0/0 dans l'eau anilinée, différenciation à l'alcool picriqué, coloration au vert lumière ou au bleu de méthyle) et la méthode au bleu polychrome.

Dans le premier cas, l'hémoglobine se colore en rouge orangé, dans le second cas, en vert pré. Le tissu splénique semble, à première vue, très complexe. Toutefois, il est facile de reconnaître, après une observation attentive : la coupe des *artérioles spléniques*, entourées d'une gaîne de lymphocytes (corpuscules de Malpighi), les *sinus*

veineux composant la majeure partie de la pulpe rouge : on y rencontre les éléments décrits par Gaupp : leucocytes divers, globules rouges nucléés et de plus, des corpuscules hémoglobiniques, arrondis, de la dimension du noyau d'un globule rouge, sur lesquels nous reviendrons prochainement.

De grands îlots cellulaires, fixes, délimitent les espaces dans lesquels circulent ces éléments

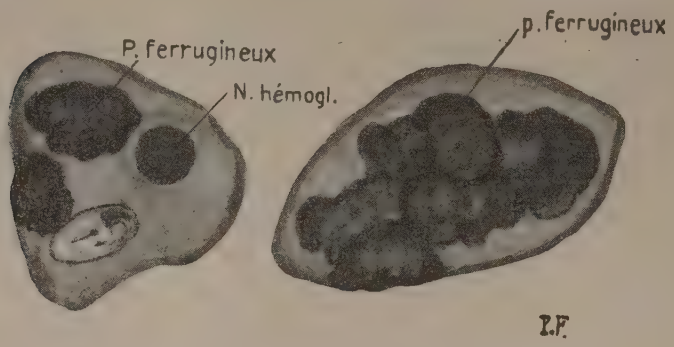


Fig. 1. - Rate de grenouille - Pigmentophores
Fixation : Formol - Coloration : Fuchsine acide, vert lumière
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 12

migrateurs. Ces îlots sont fréquemment en rapport avec une artériole, mais pas toujours : ils ne semblent pas devoir être assimilés à la pulpe blanche. Nous voyons qu'ils sont constitués par de larges cellules polygonales, à noyau clair, à cytoplasma homogène, qui renferment constamment deux sortes de pigment : un pigment jaune or, et un pigment brun foncé. Quelques-unes de ces cellules se détachent et circulent librement dans les sinus veineux (Fig. 1).

Ces îlots sont des amas de cellules pigmentaires, signalés par les auteurs qui nous ont précédé dans cette étude. Ces « cellules pigmentophores » sont le lieu d'origine et de transformation du pigment hématique, ce phénomène d'élaboration est assez complexe, nous allons en décrire toute les modalités, d'après des coupes colorées par la méthode d'Altmann.

Les globules rouges qui sont libres dans les sinus n'ont pas tous les mêmes affinités colorantes. Leur noyau, coloré violemment par la fuchsine, est entouré d'un cytoplasme orangé. Peu à peu, le cytoplasme de l'hématie semble perdre sa coloration jaune, il prend plus électivement le vert lumière, et bientôt, l'hématie est constituée par un élément vert à noyau rouge : l'hémoglobine qui imprègne le cytoplasme a disparu : elle s'est dissoute probablement dans le plasma sanguin. La destinée de l'hémoglobine nous échappe, elle est peut-être lancée dans la circulation porte et reprise par le foie, ou récupérée par un organe hématopoiétique (rate, moelle osseuse). Il nous semble possible d'émettre l'opinion qu'il peut y avoir ici un rajeunissement du globule rouge, qui reformera plus tard une nouvelle hématie hémoglobique, des travaux récents de M. M. Prenant, ayant nettement établi l'origine nucléaire de l'hémoglobine dans les globules primordiaux.

Un autre phénomène peut être constaté dans la rate de la grenouille : les globules rouges perdent leur cytoplasme, le noyau s'arrondit et

devient libre dans la lumière des sinus. Ce noyau a une double destinée : il est capable, tout d'abord, de se transformer directement en globule pigmentaire, sans l'intervention des cellules des îlots spléniques, c'est finalement un corpuscule verdâtre, arrondi, que l'on retrouve dans les sinus veineux, et les vaisseaux afférents de la rate. Il représente les granules pigmentaires signalés par Gaupp dans ses descriptions. (Fig. 2.)

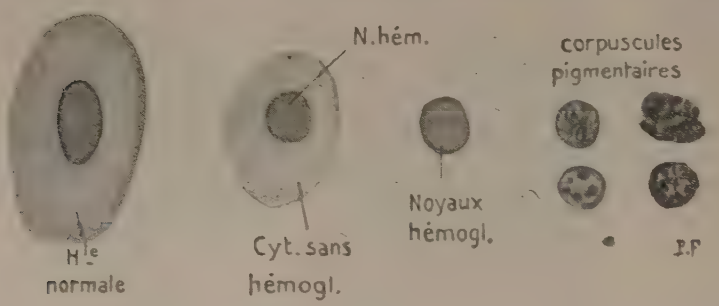


Fig. 2. - Dégénérescence des hématies dans la rate de grenouille
Fixation : Formol - Coloration : Fuchsine acide, vert lumière
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 4

Plus fréquemment, cette masse tout d'abord fuchsinophile est englobée par une grande cellule : dans l'intérieur du cytoplasme de ce macrophage, le noyau se fragmente en petites sphérules qui, peu à peu, subissent la dégénérescence pigmentaire. Une vacuole entoure constamment ces masses incluses. Il est fréquent de voir ces érythrophages se détacher de l'îlot primordial ; il est très possible qu'émigrés dans la veine porte, ils atteignent les capillaires hépatiques. Là,

comme Eberth, nous les retrouvons sous forme de cellules pigmentaires, en bordure des capillaires sanguins.

Telles sont les figures d'érythrophagie que nous avons constatées presque constamment dans la rate de nombreuses grenouilles examinées. Cette description est naturellement une synthèse de toutes nos observations.

Quelle est la destinée du pigment jaune or qui est renfermé dans les macrophages ? Selon Reich, ce pigment n'a rien à voir avec le pigment brun qui se rencontre dans les mêmes cellules, et cependant, nous signalerons plus tard le rapport étroit qui unit les pigments d'origine hématique et le pigment brun vert des cellules pigmentées du foie et de la rate, chez la grenouille. Cette question sera étudiée au chapitre de la biligénie normale.

Nous voyons par cette étude de l'érythrophagie dans la rate que le pigment biliaire est la résultante de processus assez lents parfois (pigment intra-cellulaire) ou plus rapides (grains pigmentaires libres), dans lesquels la rate semble avoir le premier rôle : elle retire le fer du complexe hémoglobique, et met en liberté un pigment bilirubinique qui sera plus tard solubilisé, puis excrété par la cellule hépatique.

Nous n'attribuons pas à la rate seule, la propriété de transformer les globules rouges en pigments de déchet, puisque nous avons vu que, dans certains cas, l'hémoglobine peut s'isoler du

stroma, sans qu'il y ait destruction de l'hématie. Cette hémoglobine, dissoute dans le plasma, est reprise par les cellules de Küppfer du foie, elle y sera de même transformée et éliminée.

Cette étude de la rate des Batraciens est particulièrement féconde : elle nous met sur la voie de l'érythrolyse physiologique dans les organismes plus complexes.

Il nous suffira d'examiner une rate de mammifère (lapin, rat) pour nous rendre compte qu'il existe, dans la pulpe rouge, des blocs pigmentaires analogues à ceux qui remplissent les cellules globulifères de la rate de grenouille ; nous prendrons comme type de notre étude le tissu splénique d'un lapin adulte (lapin n° 2) normal, après fixation au formol picrique et coloration combinée à la fuchsine-acide-vert lumière.

La distinction entre la pulpe blanche périartérielle et la pulpe rouge formant la majeure partie du parenchyme splénique est ici très nette. Le réticulum délimite de larges sinus tapissés d'un endothélium. Dans la lumière de ces sinus, on trouve les éléments divers de la pulpe rouge : hématies, polynucléaires, mononucléaires, grosses cellules globulifères et pigmentaires. Ces cellules semblent se détacher de la paroi du sinus, elles proéminent dans la lumière du lac sanguin, et, dans leur intérieur, on peut suivre toutes les étapes de la transformation de l'hémoglobine.

Les hématies circulantes sont bien conservées,

pour la plupart, mais leurs affinités colorantes sont variables, quelques-unes sont difficilement colorables : ce sont des globules d'un jaune pâle, nous assistons là, probablement, à un début d'hémolyse intravasculaire. Mais beaucoup plus nettes et plus intelligibles sont les figures d'érythrophagie qui ont leur siège dans les *grandes cellules pigmentaires* : celles-ci contiennent des inclusions fuchsinophiles, dont le volume varie de celui d'un globule rouge à celui des nucléo-

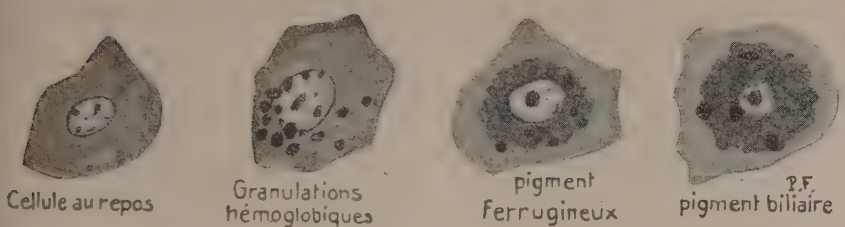


Fig. 3. - Rate de lapin - Transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire
Fixation : Bouin - Coloration : Fuchsine acide, vert lumière
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 8

oles voisins. Ces enclaves sont d'origine hématique, parce que colorées en rouge vif et situées d'abord au pôle sanguin de la cellule; elles se groupent au voisinage du noyau, et finissent par entourer complètement celui-ci; parfois même, le noyau disparaît, masqué par l'abondance des résidus globulaires. La cellule est littéralement bourrée de grosses inclusions fuchsinophiles, irré-

gulières, de volume variable, bien différentes de celles que l'on rencontre dans les leucocytes dits « éosinophiles » à grains toujours égaux. On pourrait discuter longuement sur l'interprétation de ces images : le globule rouge est-il englobé dans son entier, son stroma est-il, lui aussi, capable de fournir le pigment biliaire futur ? L'hémoglobine, en tant que pigment soluble, est-elle seule phagocytée ? Nous penchons pour la première hypothèse. Il est vraisemblable que tout le corps globulaire subit une dégénérescence : le pigment rouge et le stroma se transforment sans se séparer. (Fig. 3.)

La dégénérescence atteint peu à peu ces granulations intracytoplasmiques, les masses fuchsinophiles perdent leurs affinités colorantes, elles deviennent orangées, puis brunes, ou jaune-verdâtre. Finalement, le macrophage est représenté par une cellule à contours polyédriques, bourrée de grosses mottes de pigment jaune vert, résidu final du processus hémolytique.

Est-il possible de faire jouer au noyau un rôle actif dans cette transformation chimique ? Le fait que l'hémoglobine se masse à son contact est-il une preuve de son intervention ? Nous ne le pensons pas, car nombre de cas de pigmentogénèse intravasculaire excluent totalement l'intervention du noyau cellulaire.

Quelle est la destinée de ces cellules pigmentophores ? A un moment donné, elles se détachent de la paroi et flottent librement dans les mailles

du réticulum. Que deviennent-elles, par la suite ? Le pigment qu'elles ont fabriqué n'est plus visible dans le foie, probablement parce que déjà dissocié et dispersé dans la totalité des vaisseaux hépatiques. On peut cependant penser qu'il est capté par les cellules endothéliales des capillaires du foie et repris, comme nous l'avons envisagé plus haut, par la cellule hépatique qui l'excrète.

Cette description des processus hémolytiques dont la rate est l'agent principal, dans l'organisme des animaux supérieurs, s'applique à tous les mammifères et à l'homme. La *rate humaine*, de structure identique, présente les mêmes éléments, mais l'interprétation des figures est plus délicate. Le réticulum splénique est très serré, il est chargé de nombreuses cellules parmi lesquelles il est difficile de reconnaître les éléments que nous avons étudiés précédemment. Le pigment se rencontre toujours, en plus ou moins grande abondance, mais nettement situé dans la pulpe rouge, au milieu de la masse des hématies et des leucocytes polynucléaires. Dans le cas de la rate humaine, le pigment semble être libre dans l'intérieur des sinus veineux. Les figures d'érythrophagie sont peu abondantes à l'état normal ; nous verrons qu'au contraire, dans les états pathologiques, la fonction hématolytique de la rate acquiert une prépondérance très marquée. Mais il est un fait que nous devons retenir de toute cette étude : c'est la *constance du pigment dans la rate*, chez tous les animaux : très abondant

chez les poissons et les amphibiens, moins abondant chez les animaux supérieurs (oiseaux et mammifères).

Nous avons vu que l'ablation de la rate entraînait chez les animaux d'expérience une hyperactivité de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques. Avant de passer à l'étude de ces organes, ganglions et moelle osseuse, il nous semble nécessaire de parler d'un phénomène physiologique, plus constant que l'érythrolyse dans les organes hématopoiétiques : nous voulons parler de l'hémolyse dans le foie adulte.

b) Hémolyse hépatique

Les relations entre la cellule hépatique et le système veineux porte présentent un intérêt de tout premier ordre dans la question qui nous occupe. Comment la cellule hépatique capte-t-elle le pigment hémoglobique libéré dans la rate et non encore phagocyté ? Son pôle sanguin est en rapport avec un capillaire veineux ; ce dernier adhère fortement au cordon de Remak, il est tapissé d'un endothélium aplati, embryonnaire, syncitium de type sinusoïde (Minot) comme l'endothélium des sinus spléniques.

D'après Küppfer, les cellules endothéliales (cellules de Küppfer), sont capables de s'isoler, de former des *cellules étoilées*, dont les propriétés phagocytaires sont très marquées. Ces cellules ont été étudiées par un grand nombre d'auteurs. Elles sont peu visibles, mais, dans certains états pathologiques. nous les retrouverons très nettes, douées de

propriétés hématolytiques. Ces cellules libres ou fixes, jouent, tout comme l'endothélium dont elles dérivent, un rôle considérable dans la pigmentogénèse, elles doivent être considérées comme des agents hématophagiques permanents, dont le rôle peut être comparé aux cellules macrophages des cordons spléniques.

Nous prendrons notre type de description dans un *foie de batracien*, pour aborder ensuite l'étude d'un foie humain.

Quand on examine un foie de salamandre, après fixation au formol et coloration au bleu polychrome, on voit que les cellules hépatiques, volumineuses, sont disposées autour d'un capillaire biliaire, celui-ci constituant leur pôle sécréteur. Le pôle nutritif est en rapport avec les capillaires de provenance porte, qui renferment de nombreuses hématies, plus ou moins modifiées, ils sont bordés d'un mince endothélium à cellules très aplaties, très allongées, dont on aperçoit çà et là les noyaux qui proéminent légèrement dans la lumière vasculaire. Un capillaire est ainsi séparé du tissu hépatique par un feuillet protoplasmique qu'il est difficile de mettre en évidence par les méthodes ordinaires, mais que les imprégnations métalliques soulignent fortement. Une coloration au bleu polychrome nous rend très bien compte des propriétés hématophagiques des cellules endothéliales. Leur noyau est finement granuleux, allongé, recouvert et entouré d'une mince bande cytoplasmique, qui tapisse une assez grande étendue de la lumière vasculaire et

concourt avec le cytoplasme des cellules voisines à former la paroi du vaisseau. (Fig. 4.) Ce cytoplasme est hyalin, se colore à peine en bleu clair. Si l'on examine différentes cellules endothéliales, on se rend compte rapidement des propriétés de

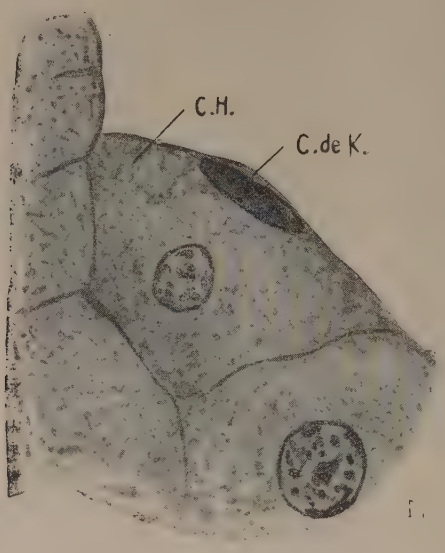


Fig. 4. - Foie de salamandre - Cellule de Küppfer au repos
Fixation : Formol : Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 6

ces éléments. Le cytoplasme se charge de granulations verdâtres, cette coloration indiquant qu'il s'agit là de granules hématiques ; il proémine fortement dans la lumière vasculaire. Il arrive un moment où la cellule endothéliale est devenue presque aussi volumineuse qu'une cellule hépatique avoisinante. Le protoplasme est bourré de

granules colorés en vert, qui parfois masquent le noyau par leur abondance. Aucune transformation pigmentaire n'a encore atteint ces inclusions, qui se retrouvent dans un grand nombre de cellules endothéliales. (Fig. 5.)

Il est d'autres cellules qui, dans le foie de salamandre, renferment des inclusions, ce sont

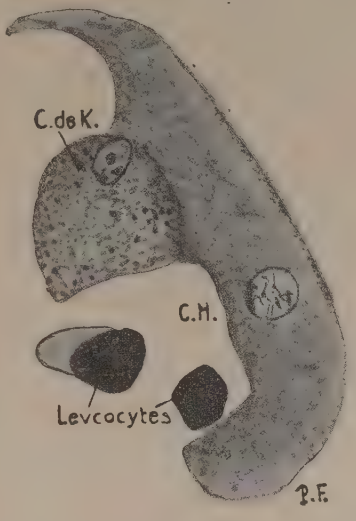


Fig. 5. - Foie de salamandre. Cellule de Küppfer avec enclaves hémoglobiques. Quelques granulations biliaires apparaissent.
Fixation : Formol
Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20
Oculaire : 4

des leucocytes dont les grains se colorent en bleu : il s'agit là de granulations d'un autre genre, dont encore aujourd'hui, on ignore la composition et la signification.

Dans un travail important de N. Asvadourova, on trouve une bonne description des cellules pigmentaires du foie des batraciens : certains leucocytes de la couche lymphoïde périphérique émigrent dans l'intérieur du parenchyme hépatique, ils se disposent autour des vaisseaux sanguins et se chargent de granulations hématiques, qui se transforment

ultérieurement en pigment : l'activité pigmentogénétique serait essentiellement réservée à la cellule lymphoïde, et parfois à la cellule endothéliale.

Nous avons vérifié, sur de nombreuses préparations, tant de foie de salamandre que de foie de grenouille, les constatations de cet auteur. L'emploi du bleu polychrome comme colorant des granulations hémoglobiques nous permet de dire que les cellules endothéliales, tout comme les cellules lymphoïdes sont capables, et au même degré, de transformer les produits hémoglobiniques en pigment. Les deux cellules seraient comparables, les cellules de Küppfer ne différeraient des cellules lymphoïdes que par leur fixité relative.

De plus, nous pensons que les grandes cellules endothéliales qui peuvent, dans la rate des batraciens, se détacher de la paroi des sinus et émigrer dans la circulation porte, sont capables aussi de former dans le foie des îlots pigmentaires analogues à ceux qui se sont constitués *in situ* ; on trouve dans les capillaires hépatiques des blocs pigmentaires libres, qui ne sont fort probablement que des cellules d'origine splénique.

Nous voyons par cette description qu'il existe une analogie et une constance remarquables dans l'évolution de la pigmentogénèse, soit dans la rate, soit dans le foie des batraciens. Ce sont les mêmes cellules, de souche mésenchymateuse, tantôt fixes (cellules de Küppfer) tantôt mobiles,

(cellules lymphoïdes, endothélium splénique) qui contribuent à la pigmentophagie.

L'interprétation de pareils faits est plus difficile dès que l'on s'adresse au foie des vertébrés supérieurs. Chez ceux-ci, la cellule de Küppfer existe, très nette, en bordure des capillaires sanguins du foie, mais nous ne retrouvons que très rarement dans son cytoplasme les inclusions rencontrées dans le foie des batraciens, sauf toutefois dans des organes pathologiques, ou prélevés sur des animaux d'expérience.

Depuis Küppfer, on considère les cellules étoilées comme des éléments capables d'emmagasiner, à l'état pathologique, des pigments de toute nature ; la fonction macrophagique latente de la cellule de Küppfer se manifeste nettement lors des infections [Verigo : infection charbonneuse (1894)]. Hüng, Küppfer et de nombreux auteurs constatent aussi la phagocytose des globules rouges et de l'hémoglobine libre, par les cellules endothéliales des capillaires intralobulaires, soit dans les intoxications par la toluylène diamine, par la phénylhydrazine, soit à la suite de transfusions du sang. Les descriptions de ces auteurs concordent avec celle que nous avons donnée du foie des batraciens.

Nous décrirons plus tard, dans un foie humain pathologique, de pareilles figures d'érythrophagie.

Disons de suite qu'à l'état normal, les cellules de Küppfer ne semblent renfermer aucune inclusion. Il est possible cependant qu'elles jouent un rôle primordial dans la pigmentogénèse. La quantité d'hémoglobine détruite physiologiquement dans l'organisme est très minime, et ses déchets ne peuvent être aperçus à l'examen

microscopique, dans le foie. Il est donc de toute nécessité de s'adresser à des foies pathologiques pour mettre en évidence le rôle de l'endothélium des capillaires sanguins. Ce rôle est secondaire quant à l'érythrophagie (qui est évidente dans la rate), il est primordial quant à la pigmentopexie, comme nous le verrons plus tard. Il est certain que le pigment déjà élaboré au niveau de la rate est repris directement dans le foie par les cellules de Küppfer, avant d'être transmis à la cellule hépatique, pour être excrété.

c) L'Hémolyse dans les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse

La rate et le foie possèdent une prépondérance marquée dans l'hémolyse normale. Les ganglions lymphatiques jouent un rôle de première plan, pour certains auteurs, dans les phénomènes d'hématophagie, mais à un plus faible degré que la rate. On ne voit pas de globules rouges dans le ganglion lymphatique sain, les figures de destruction globulaire y sont donc excessivement rares. Il s'agit parfois de phénomènes de suppléance, qui s'accentuent dans certains cas pathologiques, et qui portent sur des débris d'hématies amenés par les vaisseaux sanguins afférents. Les auteurs sont d'accord pour penser que, dans ces cas, les agents uniques de l'hémolyse sont les cellules de l'endothélium des sinus lymphatiques et parfois aussi des leucocytes de grande taille, compa-

rables à ceux que l'on rencontre dans la rate et le foie.

La moelle osseuse posséderait aussi un pouvoir hémo-destructeur, qui n'est bien démontré qu'expérimentalement et dans les cas pathologiques. Le pigment sanguin est libre ou phagocyté ; ce sont les *mégacaryocytes*, volumineuses cellules à noyau irrégulier, qui sont les éléments phagocytaires de la moelle osseuse. Dans les anémies, on voit ces énormes cellules, bourrées de débris globulaires donnant la réaction du fer.

Normalement, on ne trouve pas de pigment sanguin libre dans la moelle osseuse, et cependant, il y a, dans cet organe, un remaniement continuel des globules rouges. Il est admis que l'hémoglobine y est mise en liberté, soit spontanément, soit sous l'influence de cellules analogues aux érythrophages de la rate ; le pigment serait repris immédiatement par une cellule jeune qui deviendra plus tard un globule rouge.

Telles sont les cellules de l'organisme, dans lesquelles, à l'état normal, se rencontrent les phénomènes assez complexes qui rentrent dans le cadre de l'hémolyse. Ces éléments captent, tantôt les globules entiers, ou de volumineux débris globulaires, tantôt de fines granulations hématiques mises en évidence par les colorants spécifiques du pigment sanguin.

En résumé :

La rate est l'organe prépondérant dans l'acte de

la destruction globulaire, puis viennent, normalement aussi, les cellules endothéliales du foie. Enfin, et beaucoup plus rarement, à l'état physiologique, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

Nous verrons, plus tard, que le globule sanguin phagocyté est transformé sur place en pigment, qui acquiert peu à peu les propriétés du pigment biliaire.

Le foie reçoit donc un pigment déjà élaboré en grande partie ; il a pour fonction d'en débarrasser l'organisme. Nombre de cellules président à la formation de la bilirubine : il n'y a jamais, dans la cellule hépatique normale, de figures d'érythrophagie semblables à celles que l'on rencontre dans les cellules pigmentaires (rate ou foie). Jamais nous n'avons pu mettre en évidence, dans le cytoplasme de la cellule hépatique, un pigment analogue au pigment sanguin, ni par les méthodes de coloration cependant sensibles au bleu polychrome et à la fuchsine acide, ni par la réaction de la benzidine. De sorte que, contrairement à l'opinion courante, on ne peut attribuer au foie la propriété de transformer l'hématine en pigment biliaire.

IV. L'HÉMOLYSE PATHOLOGIQUE

Il n'est certainement pas de question dont le mécanisme ait été aussi discuté que celle de l'hémolyse dans les états pathologiques. La grande

classe des ictères par hyperhémolyse a servi de point de départ aux recherches de nombreux auteurs : Chauffard, Troisier, Widal, Abrami, Brulé, Gilbert et Chabrol, Bénard.

On constate toujours, dans ces ictères, une exagération des phénomènes érythrophagiques, qui au premier abord, se manifestent dans la rate, puis se généralisent à l'intérieur des divers organes que nous avons signalés précédemment. Tous les endothéliums (plèvre, péritoine, etc.), semblent participer au processus hémolytique. Il y a plus : cette destruction globulaire peut s'opérer dans les vaisseaux sanguins, sans intervention des parenchymes splénique, hépatique et ganglionnaire. Ici se fait jour la notion de *biligénie extra hépatique* ; les phénomènes, beaucoup plus intenses, se perçoivent plus nettement à l'examen microscopique. Les observations histologiques des ictères par hyperhémolyse abondent. Les phénomènes de macrophagie dans la rate, dans les cellules de Küppfer, dans les ganglions lymphatiques sont très nets, ils s'accompagnent de la transformation sur place de l'hémoglobine en pigment ferrugineux, qui peut imprégner les tissus et provoquer une hémosidérose polyviscérale. Cette sidérose est plus accentuée dans la rate que dans les autres parenchymes. La désintégration de l'hémoglobine dans les tissus est poussée plus loin encore, et on assiste à l'apparition du pigment biliaire.

Au point de vue expérimental, les phénomènes

ont été étudiés à l'aide d'injections de substances hémolysantes dans la circulation générale. Les auteurs ne sont pas d'accord sur l'action de pareilles substances.

La toluylène diamine est considérée par Gilbert et Chabrol (1910) comme un corps capable de fragiliser le globule rouge et de provoquer la formation d'hémolysines spléniques, attaquant directementl'hématie. Widal, Abrami et Brulé n'admettent pas cette manière de voir, et rejettent l'idée du rôle prédominant de la rate dans l'hémolyse. Cet organe aurait un rôle secondaire « achevant *in situ* la destruction des hématies fragilisées et altérées déjà, dans le sang circulant. L'ictère par la toluylène-diamine n'est pas plus splénogène que les autres ictères hémolytiques, dans lesquels on a pu saisir à l'origine du processus hémolytique, l'*hématozoaire*, les *hémotoxines* de l'*ankylostome*, les *toxines* du *B. Perfringens*, du *streptocoque*, du *tréponème* ». (C. R. Soc. Biol., 11 mai 1912).

Nous ne discuterons pas plus avant cette question très complexe de l'ictère diaminique. Signalons cependant qu'au point de vue histologique, c'est dans la rate tout d'abord que se manifestent les premières figures d'hématophagie, et que ces phénomènes, en s'exagérant avec la durée de l'intoxication, se propagent au foie et aux ganglions lymphatiques. Il y a toujours sidérose viscérale, dans ces cas de destruction sanguine exagérée.

L'intoxication par la toluylène diamine ne peut, à notre avis, nous renseigner sur les états pathologiques s'accompagnant d'hyperhémolyse. Une telle intoxication, brutale, atteint un grand

nombre d'organes et complique par là même l'étude du phénomène.

Nous avons expérimenté sur des animaux (souris, rat) l'action de la *phalline* qui est considérée comme un poison hémolysant. Une macération d'amanite phalloïde fraîche (10 gr.) dans 60 gr. d'eau, réduite à 30 gr. après chauffage à 50°, injectée à la dose de 1 cmc. dans l'hypoderme de l'animal provoque la mort rapide après réaction d'ordre nerveux et hypothermie. On constate à l'examen microscopique du foie, après fixation au formol à 10 0/0, une dilatation des vaisseaux sanguins intralobulaires. Les cellules conjonctives des espaces de Kiernan, les cellules endothéliales des vaisseaux portes, certaines cellules libres dans la lumière de ces vaisseaux, contiennent un pigment brun verdâtre. Le parenchyme hépatique est trop profondément altéré pour qu'il soit possible d'y pratiquer un examen cytologique bien précis.

L'intoxication par le *chloroforme* (poison hémolysant, pour certains auteurs) que nous avons réalisée aussi, à plusieurs reprises, ne nous permet pas de formuler de conclusions intéressantes : là aussi, l'altération du parenchyme hépatique est trop intense, et ne prête pas à l'observation microscopique. Les auteurs qui se sont occupés de la question signalent cependant une hyperproduction de pigment biliaire, en relation avec une hyperhémolyse ayant son siège dans le sang

circulant, sous l'influence directe du poison chloroformique.

Sommes-nous renseignés exactement sur le lieu de formation des substances globulolysantes endogènes ? Jusqu'ici, pas encore. L'étude des anémies pernicieuses, des ictères hémolytiques d'origines diverses, des cachexies s'accompagnant de destruction sanguine fait pencher pour l'*origine infectieuse* de pareilles affections. Ce seraient les toxines microbiennes ou parasitaires qui attaqueraient les globules rouges et les « fragiliseraient », les rendant plus sensibles à l'action macrophagique des cellules endothéliales du système circulatoire porte ou des organes lymphoïdes. Nous avons vérifié sur des animaux d'expérience et sur des organes prélevés à l'autopsie d'individus atteints d'affections diverses, la valeur de pareilles conceptions.

Tout d'abord, il faut admettre à l'origine d'un grand nombre d'ictères, de tous, pour ainsi dire, la présence d'un facteur constant : l'*infection. Toute infection produit une destruction globulaire massive.* Nous avons infecté des lapins et des cobayes à l'aide d'injections intra-péritonéales de colibacille. Les animaux succombent d'une péritonite généralisée dans un laps de temps variant de 12 à 24 heures. Les organes prélevés, foie et rate, présentent des lésions très accusés de périhépatite et de périsplénite. L'examen histologique des organes de ces animaux, après fixation au liquide de Bouin et inclusion à la paraffine,

permet de constater une congestion intense de tous les parenchymes. Dans le foie, les globules rouges distendent les capillaires hépatiques, les travées de Remak, pour la plupart désorganisées, surtout dans la zone périportale, sont parfois disloquées par des hémorragies intraparenchymateuses. On constate, de plus, des îlots de dégénérescence d'origine nettement microbienne, le tissu est comme digéré. Il n'est pas rare de trouver dans les vaisseaux de petites embolies microbiennes très facilement colorables. Le phénomène intéressant est constitué par la présence d'hémoglobine incluse dans les cellules hépatiques; après coloration par la fuchsine acide ou le blen polychrome, on met en évidence, dans l'intérieur de certaines cellules, principalement aux environs des îlots dégénérés, des granulations hémoglobiques, parfois même de volumineux débris globulaires ; quelques-uns sont transformés en bilirubine, sur place. *Le foie est donc capable, lors d'une infection aiguë, de détruire les globules rouges.*

La destruction sanguine s'opère de la même façon dans la rate, mais avec plus d'intensité. Les globules sont parfois détruits dans l'intérieur des vaisseaux, sans qu'il y ait intervention de macrophages.

Il ne nous a pas été possible de pousser plus loin nos expériences, il serait intéressant de vérifier l'action d'autres toxines microbiennes.

Nous avons examiné des rates d'enfants morts

de granulie. Normalement, dans la rate des enfants de moins de 10 ans, les figures d'érythrophagie sont relativement minimes. Dans l'infection tuberculeuse, nous avons *toujours* rencontré, en abondance, les figures de globulolyse splénique : la pulpe rouge contient des granulations hémoglobiques intra et extra cellulaires, sans qu'il semble y avoir participation immédiate du bacille tuberculeux. Les follicules tuberculeux

Fig. 6. - Rate tuberculeuse - Enfant
Transformation du pigment sanguin en pigment biliaire
Fixation : Bouin - Coloration : Hémalum, éosine, réaction de Perls
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 6

sont plus fréquemment situés dans la pulpe blanche, et ne provoquent aucune réaction d'hématophagie à leur périphérie. (Fig. 6).

La cellule de Küppfer peut, à l'état pathologique, exagérer sa fonction globulopexique et capter l'hémoglobine, et des fragments de globules rouges.

Ces cas ont été fréquemment signalés par les auteurs, au cours d'intoxications expérimentales, en particulier par Heinz (1901), qui injecte de la phénylhydrazine et constate

la présence de globules entiers et de grains hémoglobiniques dans les cellules étoilées du foie. Küppfer avait signalé (1899) des cas d'hématophagie après transfusion du sang.

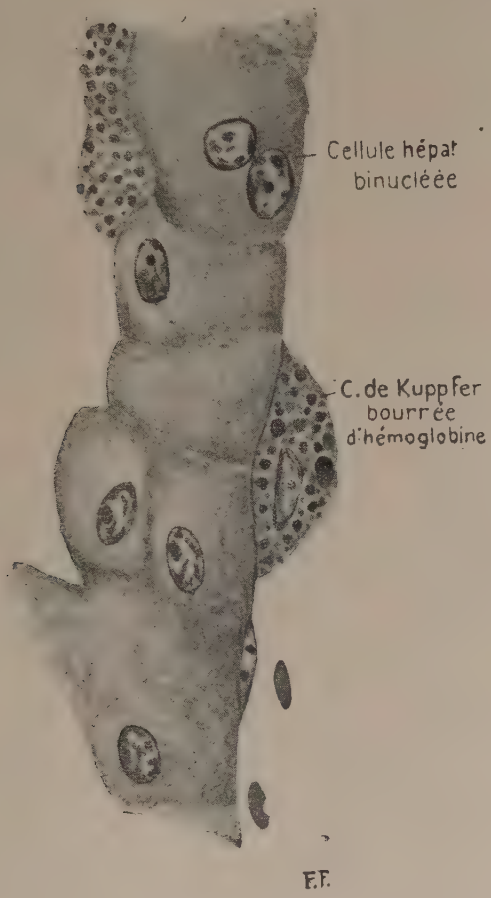


Fig. 7. - Foie humain - Compression du cholédoque
Cellules de Küppfer bourrées de granulations hémoglobiques
Fixation : Bouin - Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 8

Nous avons déjà vu que les cellules de Küppfer

pouvaient être comparées aux cellules endothéliales de la rate.

Une observation intéressante nous permet de confirmer le pouvoir érythophagique des cellules de Küppfer, cette observation (que nous reprendrons au chapitre de la biligénie pathologique) nous montre, qu'à la suite des rétentions biliaires, on peut constater dans les cellules étoilées une exagération de la fonction érythropexique. Ces cellules sont bourrées de granulations hématiques: on peut constater dans leur cytoplasma toutes les étapes de la désintégration des masses hémoglobiques qui deviennent petit à petit des granules de pigment biliaire. (Fig. 7).

Signalons, pour clore la série de ces constatations, la participation active des cellules de la *zone réticulée de la surrénale*, dans les processus hémolytiques. Il s'agit d'une observation d'un cas de broncho-pneumonie tuberculeuse, dans lequel, à l'autopsie, la surrénale droite présentait une pigmentation remarquable. L'organe est inclus dans la paraffine après fixation au formol salé à 10 0/0. On met en évidence dans plusieurs cellules de la réticulée un pigment hémoglobique coloré en vert par le bleu polychrome, qui se transforme sur place, aux environs du noyau, en pigment cristallin identique à la biliburine (Fig. 8).

Que devons-nous retenir de pareils faits ?

1° Tout d'abord que l'hémolyse pathologique se produit presque toujours sous l'influence de

corps que l'on peut appeler globulicides, émanés soit du milieu extérieur (poisons organiques : chloroforme, toluylène-diamine, phalline) soit de parasites (toxines microbiennes, ankylostomienne, bothriocéphalique, paludéenne).

2° Que la destruction des globules peut avoir lieu dans des organes très variés, dont il est encore impossible de fixer le nombre : rate, foie, ganglions, moelle osseuse, surrénale, hypophyse, (Stewart), rein.

3° Qu'il existe une hémolyse intra-vasculaire.

Devons-nous pousser nos conclusions au point de considérer, avec Froin (grâce aux observations

Fig. 8. - Cellules de la réticulée (Surrénale - Broncho-pneumonie tuberculeuse). - Inclusions hémoglobiques et biliverdiques
Fixation : Formol - Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 6

de biligénie dans le liquide céphalorachidien, dans les épanchements pleuraux) le globule rouge comme porteur de ses propres moyens de destruction ? Il nous semble que, dans certains cas, cette conception peut être soutenue, car il est fréquent de rencontrer, dans les vaisseaux san-

guins, du pigment libre, ou des globules rouges ne formant plus qu'une motte de bilirubine.

Il semble toutefois nécessaire, dans la majorité des cas, qu'il y ait participation plus ou moins active d'un élément cellulaire de l'organisme, pour concourir à la destruction des hématies.

On peut constater tout d'abord, que *tout globule qui abandonne un vaisseau sanguin pour gagner l'intimité des tissus, est infailliblement détruit et transformé in toto* : l'étude des foyers hémorragiques intracérébraux, (dont nous avons retrouvé des cas très intéressants) des hématomes sous-cutanés et intramusculaires, des épanchements pleuraux ou rachidiens permet d'ériger en loi cette conclusion : *Un globule ne demeure intact que dans le plasma sanguin.*

Toutefois, il peut subir, dans l'intérieur du plasma, mais seulement dans les vaisseaux des organes où la circulation est ralentie, (toutes les glandes vasculaires sanguines, tous les organes lymphoïdes), une désintégration qui le conduit au pigment biliaire. Nous sommes dans l'impossibilité, au point de vue histologique, de dire s'il s'agit là plus spécialement de globules « vieillis ou fragilisés ».

Il ne faut pas rejeter *a priori* la conception des hémolysines acquises, sans lesquelles on ne peut expliquer certains cas d'hémoglobinurie paroxystique (Donath et Landsteiner). En effet, sous la seule action du froid, on peut faire apparaître, chez certains animaux d'expérience, des produits

hémolysants provoquant la diffusion de l'hémoglobine dans le plasma sanguin. Il peut fort bien y avoir, dans ces faits, autre chose qu'une action purement physique, et qu'il faudrait rapporter à l'apparition (d'origine nerveuse peut-être) de substances hémolysantes émanées d'un parenchyme encore énigmatique.

Il est des cas pathologiques dans lesquels on peut déceler d'une façon très nette l'existence de l'hémoglobine à l'état dissous dans le plasma sanguin. La mise en liberté du pigment, dans ces affections d'origine souvent inconnue, s'accompagne d'hémoglobinurie. Le seuil d'élimination de l'hémoglobine par l'urine est franchi lorsqu'il y a dans le plasma sanguin une quantité de pigment correspondant à 1/60 de la masse totale du sang (Ponfick) ou plus exactement 1/57. (J. Camus).

Les infections diverses (variole, scarlatine, pneumonie, diphtérie, fièvre typhoïde, typhus, rhumatisme articulaire aigu), les intoxications brutales d'origine chimique (acide phénique, hydrogène arsénié, chlorate de potasse, acide chlorhydrique, sulfurique, pyrogallique) ou biologique (empoisonnement par certains champignons, par le venin de serpent), provoquent la mise en liberté de l'hémoglobine dans le sérum sanguin. Il subsiste encore un point obscur dans la pathogénie de l'*hémoglobinurie paroxystique*, dont l'unique cause semble être l'action du froid Cet élément détermine soit un choc nerveux,

soit une apparition d'hémolysines, agents de destruction de l'hématie (Widal et Rostaine, Gilbert, Chabrol, Nolf).

Signalons aussi l'existence d'une hémoglobinurie d'*origine musculaire*, dans laquelle on ne peut déceler d'hémoglobinémie préalable : les injections de suc musculaire ont produit une hémoglobinurie immédiate ; ces expériences ont permis de penser que les seuils d'élimination des deux pigments : musculaire et sanguin, étaient différents. On a parfois constaté le passage de l'hémoglobine dans la *sécrétion biliaire* : L'hémoglobinocholie a été rencontrée chez le lapin (Filhene) à la suite d'intoxications brutales (toluylène diamine, hydrogène arsénié, phosphore), plus rarement chez le chien. On doit être très réservé dans l'interprétation de pareils phénomènes : il n'est pas douteux que la congestion très active du foie que nous avons constatée lors des intoxications, peut amener des suffusions sanguines intraparenchymateuses, et provoquer le passage direct des éléments du sang dans les canaux biliaires.

CONCLUSIONS

Nous conclurons de cet exposé, que tous les globules qui ont subi une altération quelconque, de par le fait d'actions pathogènes diverses auxquelles ils sont soumis dans l'organisme, sont normalement détruits par les éléments

cellulaires de tous les tissus, quels qu'ils soient. Les macrophages, sans avoir un rôle primordial dans cette destruction, ont cependant celui de débarrasser les tissus des pigments formés : ils semblent les transmettre ultérieurement au foie.

Nous avons terminé ce long chapitre qui interprète le premier acte de la biligénie : la destruction globulaire. Nos observations ne résolvent pas entièrement la question. Il demeure des points obscurs dans nos conceptions sur l'hémolyse : ces difficultés ne sont pas susceptibles d'être tranchées par les techniques histologiques actuelles.

Une question reste à résoudre : l'hémolyse ou l'érythrophagie sont-elles les conditions indispensables de l'apparition du pigment biliaire dans un organisme ? Les tissus ne peuvent-ils engendrer la bilirubine à l'aide d'autres produits que ceux qui sont fournis par le corps du globule rouge ?

Nous répondrons dès maintenant par l'affirmative, en remettant au chapitre de la biligénie pathologique la description de deux cas très caractéristiques de pigmentogenèse « extra-hémoglobinique », empruntés à des tissus d'embryons humains.

CHAPITRE III

LA BILIGÉNIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

LA BILIGÉNIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Nous avons vu dans quels organes se produit l'hémolyse, c'est-à-dire le premier temps du processus biligénique.

Il nous faut maintenant aborder la question de la biligénie proprement dite.

Le premier article de ce chapitre sera consacré à l'étude du pigment terminal : la biliverdine, et débutera par un essai de classification histophysiologique des pigments, qui, nous semble-t-il, pourra mettre un peu d'ordre dans les conceptions actuelles sur ces produits fréquemment rencontrés dans l'organisme. Ensuite, nous verrons quels sont les organes préposés à la formation du pigment biliaire, à l'état normal, et à l'état pathologique.

I. LES PIGMENTS

GÉNÉRALITÉS — CLASSIFICATION

Dès que l'on aborde la question de l'origine des pigments endogènes d'un organisme, on se heurte à des difficultés sans nombre, qui tiennent pour la plupart au manque d'homogénéité des classifications proposées jusqu'à ce jour.

Les auteurs ont seulement envisagé le point de vue chimique de la question : P. Carnot (1896), distingue les *lipochromes* (p. clairs), des *mélanines* (ou p. foncés). N. Asvadourova (1913), les groupe en cinq classes : les pigments *hématogènes ferrugineux* et *non ferrugineux*, les *mélanines*, les *lipochromes* ou p. graisseux, les *p. puriques* et une dernière classe de *pigments variés* qu'on ne peut faire entrer dans aucune autre catégorie.

De pareilles classifications restent forcément imparfaites et ne satisfont pas l'esprit du biologiste, car on aimerait à synthétiser dans un tableau les divers groupes de substances colorées que l'on peut rencontrer au cours de recherches variées.

Evidemment, les bases physiologiques et chimiques sont encore trop peu sûres pour qu'il soit possible de mettre au point cette question. On peut essayer cependant provisoirement, en tenant compte des données actuelles de la science, de proposer une classification histophysiologique qui simplifiera peut-être le problème.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un pigment ?

C'est une matière colorante, dissoute ou figurée, qui est libre dans les tissus ou contenue dans les cellules d'un organisme vivant.

Un pigment endogène est un produit d'*élaboration* de la cellule qui le renferme : par conséquent le résultat de l'activité glandulaire du cytoplasma.

Le grain de pigment se développe aux dépens d'un élément inclus dans la cellule (grains deutoplasmiques, mitochondriaux, enclaves cellulaires) tout comme un produit de sécrétion ordinaire du cytoplasma.

On sait que la fonction glandulaire comporte trois étapes successives : 1° prise des matériaux à élaborer dans le milieu intérieur ; 2° élaboration ; 3° excrétion.

Examinons successivement les diverses étapes de la formation d'un grain de pigment. Prenons pour premier exemple le pigment jaune des spongiocytes de la capsule surrénale. Le granule pigmentaire (lipochrome) se développe au sein du cytoplasme, il forme dans celui-ci des granulations de plus en plus volumineuses, qui sont l'indice d'une véritable sécrétion glandulaire, comparable en tous points à la sécrétion pancréatique, mais avec cette seule différence que la substance élaborée aux dépens d'éléments provenant du sang, semble retourner au vaisseau sanguin après transformation. Nous retrouvons bien ici les trois stades de l'acte glandulaire : prise des matériaux primitifs, élaboration au

niveau d'une mitochondrie, excrétion. Le pigment est ici *autochtone* et *transitoire.*

Prenons comme second exemple un mélanophore des téguments des invertébrés ; nous constatons la même élaboration des grains de pigment au niveau du cytoplasme, mais nous n'assistons plus à l'excrétion de ce pigment : il demeure dans la cellule, et ce n'est qu'avec l'appui de diverses expériences qu'il sera possible de constater la rénovation continuelle des pigments à ce niveau. Le pigment est ici *autochtone* et *permanent.*

L'hémoglobine qui imprègne le globule rouge peut rentrer dans le même cadre : émanée d'une cellule primordiale, du noyau même de l'érythroblaste suivant une opinion moderne, cette matière colorante demeure dans la cellule jusqu'à épuisement de son énergie physico-chimique. S'il y a ici une excrétion, c'est qu'elle accompagne la mort ou la dégénérescence cellulaire.

Cette « pseudo excrétion » conduit à l'élimination du pigment après transformation.

Une troisième catégorie de pigments est constituée par la classe encore peu connue des *pigments de dégénérescence.* Ceux-ci proviennent de cellules pigmentées ou non. Ces produits de désintégration cellulaire sont nécessairement captés par des cellules de l'organisme chargés de les éliminer : ils n'ont plus aucune action physiologique, ce

sont des déchets, dont l'accumulation dans les tissus modifie l'équilibre de l'individu considéré : ce sont de véritables poisons. L'élaboration de ces corps nécessite parfois le concours de plusieurs organes.

Les pigments biliaires sont les pigments de dégénérescence les mieux connus. Ils sont élaborés aux dépens du corps des hématies, soit par des éléments différenciés de certains organes (foie et rate), soit dans le sang circulant lui-même; les étapes de leur transformation sont susceptibles d'être révélées par l'étude histochimique des organes hémodestructeurs.

L'émonctoire normal de ce pigment est la cellule hépatique ; signalons ici ce fait évident et très instructif des associations glandulaires, il n'est nulle part aussi visible que dans ce cas : la rate et divers organes opèrent une première élaboration, préparent pour ainsi dire, la substance qui sera excrétée par une deuxième énergide : la cellule hépatique.

Cette 3e catégorie de pigments, que nous appellerons *pigments de dégénérescence* (*allochtones* et *transitoires*) a une importance considérable. Elle nous prouve que la substance vivante est capable de se dégrader et de s'éliminer suivant différentes modalités.

Nous placerons dans une 4e catégorie tous les *pigments pathologiques* susceptibles d'être rencontrés dans un organisme altéré.

Nous y trouvons les *mélanines*, les *pigments ferrugineux*, les *pigments biliaires*, *certains lipochromes*. Ils sont permanents ou transitoires, autochtones ou allochtones, et sont susceptibles d'imprégner toutes les cellules d'un organisme, en plus ou moins grande abondance. Leur présence est, soit l'indice d'un hyperfonctionnement, d'une suractivité glandulaire, soit la preuve d'une dégénérescence cellulaire.

Un tableau résumera ce paragraphe, nous y avons groupé et classé les différents produits colorés rencontrés dans les organismes vivants. Il est évident que cette classification simple, reposant sur des données histophysiologiques ne crée pas des compartiments étanches dans lesquels il est impossible d'envisager des modifications. Un exemple rendra compte des difficultés rencontrées dans l'établissement d'un pareil tableau : il existe dans la cellule nerveuse différents pigments, mal connus. Certains pigments permanents sont considérés parfois comme des produits de sécrétion propres à la cellule nerveuse : ce sont des lipochromes solubles dans les solvants des graisses; on rencontre, par ailleurs, dans la cellule nerveuse, des pigments qui n'apparaissent qu'à un certain moment de l'existence de l'individu : ce sont des pigments de dégénérescence qui demeurent dans la cellule et finissent par l'envahir complètement, on peut les considérer comme des pigments pathologiques.

On pourrait ajouter à la classe des pigments de dégénérescence toute une série de corps rencontrés dans des cellules séniles, qui sont susceptibles, de ce fait, d'être assimilés aux pigments pathologiques.

Tableau des pigments endogènes

1° Pigments nutritifs d'élaboration glandulaire.
Transformés par la suite dans l'organisme après *excrétion*.
Pigments autochtones et transitoires.
Lipochromes. — Surrénale. Ovaire. Testicule. Pigment chloroformique ? (foie).
Lutéines. — Corps jaune. Jaune d'œuf.

2. Pigments d'élaboration glandulaire, *non excrétés*, demeurant en nature dans la cellule qui les contient, pouvant y subir des modifications endocellulaires, en rapport avec la nutrition.
Pigments autochtones et permanents.
Certaines *mélanines*. *Choroïde*. *Rétine pigmentaire*. Pigmentophores.
Certains *lipochromes* de la cellule nerveuse.
Pigments *tégumentaires* des invertébrés. *Lipochromes* ou *mélanines*.
Pigments des *chromatophores* { Xanthophores. Mélanophores. Leucophores.
Mélanine des phanères et de la peau des vertébrés.
Hémoglobine. *Chlorophylle*, *Xanthophylle*. *Erythropsine*.

3. Pigments de dégénérescence. — Proviennent de cellules pigmentées ou non. Pigments allochtones et transitoires.
Ce sont des pigments inertes, sans action physiologique évidente : pigments de déchet, normalement excrétés après des transformations multiples nécessitant le concours d'un ou plusieurs organes. L'excrétion se produit quand le pigment est parvenu à son stade terminal.

Pigments biliaires et *dérivés* : urobiline, stercobiline.
Pigments ferrugineux intermédiaires, transitoires toujours.

4° Pigments pathologiques. — Procèdent de tous les autres. Mélanines, pigments biliaires, pigments ferrugineux, lipochromes.

Ce procédé de classification des pigments nous permet de situer dès maintenant la plâce occupée par la biliverdine dans l'organisme : c'est un produit qui est la résultante d'une dégénérescence soit physiologique, soit pathologique, de divers protoplasmes, en majeure partie des globules rouges. Nous verrons qu'on peut étendre le domaine de la biligénie quand nous envisagerons certains cas de pigmentogénèse dans lesquels n'interviennent en aucune façon les éléments figurés du sang.

Les Pigments biliaires

Le foie excrète de nombreux pigments biliaires qui dérivent l'un de l'autre par des phénomènes d'oxydation plus ou moins accusés : la *bilirubine*, de couleur jaune clair, est le pigment le plus important. On le trouve dans le liquide de la vésicule, associé à un pigment vert, dérivé d'oxydation, la *biliverdine*. Sur les coupes histologiques, fixées au formol ou au formol picro-acétique, le pigment biliaire apparaît sous sa forme oxydée : la biliverdine.

Il existe deux autres pigments dérivés de la bilirubine : les biliprasines jaune et verte, qui sont intermédiaires entre la bilirubine et la biliverdine.

Tous ces pigments sont, dans le liquide biliaire des canalicules, dissous à la faveur d'un excès de carbonate de sodium, selon l'opinion classique. (Nous verrons que l'on peut envisager autre chose qu'une solubilisation dans un produit bien déterminé). Dans l'intimité des tissus, ou dans le sérum sanguin, ils sont à l'état cristallin. La bile renferme, de plus, l'*hydrobilirubine* ou *urobiline*, qui est un produit dérivé du pigment biliaire, par réduction.

La bilirubine ($C^{34}\ H^{36}\ Az^4\ O^6$) est une poudre jaune, amorphe ou cristallisée en tables, insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et l'éther, peu soluble dans la glycérine, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone ; son

dissolvant est la diméthylaniline (3 0/0). La bilirubine, de fonction acide, forme des sels avec la potasse et la soude, dans lesquelles elle se dissout, elle s'oxyde à l'air en donnant de la biliverdine :

$$C^{34}\ H^{36}\ Az^4\ O^6 + O^2 = C^{34}\ H^{36}\ Az^4\ O^8.$$

Au contact de l'acide azotique chargé de vapeurs nitreuses, la bilirubine donne des dérivés d'oxydation : bilifuscine, bilicyanine, biliprasine, cholétéline : ce sont les dérivés des anneaux colorés mis en évidence dans l'urine par la réaction de Gmelin. Les réactions colorantes de la bilirubine sont : l'alcool chlorhydrique — eau oxygénée : coloration verte (Huppert) ; la teinture d'iode à 1/10 : matière colorante vert pré (Barral) ; le réactif d'Ehrlich (acide sulfanilique, acide chlorhydrique, nitrite de soude, eau) en présence d'alcool acétique donne, avec une solution chloroformique de bilirubine une teinte violette qui vire au bleu intense.

Toutes ces réactions colorantes ont une valeur considérable lorsqu'on pratique la recherche du pigment biliaire dans les liquides organiques. Pour l'examen microscopique, nous n'avons à notre disposition que des réactions de solubilité, qui nous feront de suite différencier la biliverdine d'autres pigments de couleur approchante. Tout d'abord des *lipochromes* : solubles dans la benzine, le chloroforme, les solvants des graisses (éther, alcool, xylol) ;

Des *mélanines*, beaucoup moins solubles que

les pigments biliaires dans les alcalis étendus. La biliverdine se solubilise rapidement dans une solution de potasse à 1 0/0, qui dissout lentement certaines mélanines ;

Du *pigment ferrugineux* (p. ocre), qui donne les réactions du fer : réaction de Perls (ferrocyanure de potassium, acide chlochydrique), coloration bleue, et réaction de Quincke, au sulphydrate d'ammoniaque : coloration noire.

Ces pigments variés que l'on peut rencontrer dans les tissus normaux et pathologiques ne seront donc pas confondus avec le pigment biliaire.

Le pigment biliaire est capable de se réduire en présence de réducteurs énergiques (hydrure de cuivre, hypophosphite de sodium, hydrosulfite de soude) pour donner un composé incolore, l'urobilinogène, qui, au contact d'une trace d'iode donne l'urobiline.

La parenté entre la bilirubine et l'hématine est mise en évidence par l'expérience suivante : si l'on oxyde la bilirubine par le chromate de soude en liqueur acétique, on obtient un acide $C^8\ H^9\ NO^4$ qui se transforme, sous l'influence des alcalis bouillants, en anhydride hématique, $C^8\ H^8\ O^5$, obtenu lors de l'oxydation de l'hématine (Kuster). Les produits de décomposition de l'hématine sont donc les mêmes que ceux de la bilirubine :

$$C^8\ H^9\ NO^4 + H^2\ O = \underbrace{C^8\ H^8\ O^5}_{\text{anhyd. hémat.}} + NH^3.$$

Peut-on obtenir, *in vitro*, de la bilirubine, en partant de la matière colorante du sang ? Il semble actuellement qu'on peut assimiler l'*hématoporphyrine* (obtenue en chauffant à l'air de l'hématine avec de l'acide sulfurique concentré) à la bilirubine. L'hématoporphyrine est un isomère de la bilirubine ; elle donne comme celle-ci la réaction de Gmelin à l'acide azotique. Cette réaction chimique est encore une preuve de la relation qui unit le pigment sanguin aux pigments biliaires.

Une récente communication de M. O. Weill semblerait démontrer que la cellule hépatique peut, in vitro, transformer l'hémoglobine en pigment biliaire, en présence de glycogène. Cet auteur lave minutieusement des foies de chien et de cheval, à l'aide de sérum physiologique ; il mélange une pulpe de cellules hépatiques à des solutions d'hémoglobine. Il voit d'abord apparaître une décoloration du liquide. Au bout de quelques jours, il est possible de déceler dans la pulpe un pigment chloroformique lipoïdique, et dans le liquide un pigment aqueux ferrugineux. L'auteur a pu déceler, dans quelques cas, du pigment biliaire, et de l'urobiline.

L'auteur signale, au surplus, que cette expérience est aussi démonstrative lorsqu'on place la pulpe de cellules hépatiques dans du sérum physiologique. La cellule hépatique fabriquerait, aux dépens de substances d'origine sanguine, mais déjà élaborées dans son cytoplasme (pigment

aqueux), le pigment biliaire, puis l'urobiline.

Nous avons constaté, en effet, qu'une pulpe de cellules hépatiques décolore une solution d'hémoglobine : nous n'avons pu pousser plus loin nos expériences.

Mais il nous semble nécessaire de discuter les résultats de Weill. N'a-t-on pas le droit de penser qu'il s'agit, dans les expériences de cet auteur, de phénomènes d'autolyse mettant en liberté les produits inclus dans le cytoplasma de la cellule hépatique : pigments ferrugineux, lipoïdes, et pigment biliaire préformés ? La question mérite d'être poussée plus loin encore, il est évident qu'on ne peut comparer à elle-même la cellule hépatique isolée, placée pendant plusieurs jours dans un sérum isotonique, à 37°, à la cellule hépatique vivante, dont les rapports avec la masse sanguine et le système nerveux n'ont pas été modifiés.

Les chimistes n'ont pas envisagé la possibilité de la formation du pigment biliaire aux dépens d'autres éléments des tissus vivants. Peut-on supposer qu'il existe, dans l'économie, des produits d'autolyse cellulaire capables de donner de la bilirubine ? Autrement dit : le complexe ferrugineux hémoglobine, nécessairement dissocié lors de la formation du pigment biliaire, est-il la souche unique de ce pigment ? A notre avis, et uniquement grâce aux constatations que nous avons pu enregistrer dans plusieurs tissus, et notamment dans un tissu avasculaire (cartilage),

nous pensons qu'il est permis d'assigner à la biliverdine une souche autre que le pigment sanguin, mais ceci dans des cas très rares. Nous reviendrons sur cette question. L'existence de pigments biliaires chez les invertébrés anhémoglobiniques peut être un argument en faveur de la formation extra-sanguine du pigment biliaire.

Nous conclurons cependant, qu'à l'état normal il existe plusieurs pigments éliminés par le liquide biliaire, la majeure partie de ceux-ci est formée de bilirubine et de biliverdine. Ils ont tous la même origine : la matière colorante du globule rouge. Dans des cas plus complexes, il est possible d'assigner aux pigments biliaires une origine autre que l'hémoglobine ; les renseignements fournis par la chimie biologique à ce sujet ne sont pas suffisamment complets pour permettre une longue étude de cette question ; nous ne pouvons, pour l'instant, que nous baser sur des faits histologiques, d'interprétation plus simple.

II. LA BILIGÉNIE NORMALE

Les grandes divisions que nous avons adoptées dans le plan de ce travail ne correspondent pas toujours à des processus biologiques bien tranchés. En effet, dans les organes où nous avons décrit des figures d'érythrophagie, (rate, foie, organes divers à l'état pathologique), on peut suivre les stades de transformation de l'hémoglobine, qui évoluent concurremment à la globulolyse. La

transformation du pigment est très rapide : on peut voir, dans une même cellule, des granulations hémoglobiques, des grains ferrugineux et du pigment biliaire. Nous allons à nouveau reprendre l'étude des organes que nous avons décrits au précédent chapitre.

Les cellules pigmentaires de la *rate*, chez la grenouille, contiennent des masses volumineuses de pigment sanguin, des débris globulaires plus ou moins réguliers, parfois même des noyaux entiers d'hématies, qui ont été incorporés au cytoplasma. Ces débris hématiques sont caractérisés par leurs réactions colorantes : ils prennent électivement la fuchsine acide, même après différenciation très poussée à l'alcool picriqué, et se colorent en vert bleu par le bleu polychrome. Ils sont presque constamment entourés d'une vacuole. A côté de ces débris globulaires, se trouve un pigment jaune, très abondant, qui se présente en masses irrégulières, en mottes ou en croûtelles, à la périphérie du noyau de la cellule globulifère. Ces masses pigmentaires sont parfois si importantes qu'elles masquent le noyau ; la cellule est constituée par un élément pigmenté, jaune verdâtre, qui ne prend plus les colorants. Si nous recherchons le fer, dans cet amas de pigment, nous le trouvons toujours.

Disons un mot, en passant, de la façon dont nous pratiquons la recherche du fer. Nous avons abandonné la méthode de Quincke, au sulfhydrate d'ammoniaque, qui colore le pigment ferru-

gineux en noir, mais détériore les coupes, et colore beaucoup de produits différents du pigment ferrugineux. La méthode la plus fidèle est celle de Perls, au ferrocyanure de potassium, qui transforme le pigment ferrugineux en bleu de Prusse, et ne détériore pas les préparations. Voici notre procédé : les coupes, collées à la gélatine, et fixées par immersion dans l'alcool formol, sont placées pendant 5 minutes dans une solution saturée de ferrocyanure de potassium, sur platine chauffante à 50°. Elles sont ensuite transportées dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1/10, pendant une minute au plus ; malgré la concentration de ce dernier liquide, les coupes demeurent intactes, et ont rarement tendance à se décoller. La préparation est alors lavée à l'eau ordinaire pendant 30 secondes, puis colorée soit par la fuchsine acide, soit par la fuchsine basique. Nous évitons la coloration à l'hémalum, qui pourrait provoquer de fausses interprétations, ainsi que tous les colorants bleus. Une coloration à l'éosine aqueuse est parfois suffisante pour permettre de reconnaître les cellules, dont le noyau, non coloré, se présente sous l'aspect d'un disque clair.

Il y a parfois intérêt à « démasquer » le fer, en soumettant la préparation à l'action de l'acide azotique à 3 0/0. Nous n'avons jamais enregistré de résultats bien concluants, lors de ce « démasquage ». Il nous semble, qu'au contraire, l'action d'une solution alcaline aurait plus

de chances de libérer le fer de ses combinaisons le plus souvent acides, et nous avons réussi, parfois, à mettre en évidence le fer du nucléole et de quelques granulations intracytoplasmiques dans des foies pathologiques, par l'emploi d'une solution de potasse à 1 0/0.

Les coupes de *rate de grenouille* (fixées au formol à 10 0/0) montrent qu'il existe du fer en abondance dans le parenchyme de l'organe. Le métal est localisé dans le pigment jaune que nous avons décrit dans les grosses cellules pigmentaires (Voir fig. 1); on le retrouve aussi dans quelques cellules libres, dans la lumière des vaisseaux : ce sont de grands éléments détachés de la paroi, qui sont en tous points comparables aux cellules pigmentaires. S'agit-il bien là d'un pigment de transition entre l'hémoglobine que nous voyons dans la même cellule, et la biliverdine, qui imprègne le cytoplasme d'autres éléments pigmentaires des îlots fixes ? La question a été débattue, et l'est encore à l'heure actuelle, de savoir si, dans l'organisme normal, les pigments ferrugineux et biliaire peuvent coexister dans une même cellule.

Perls (1867) considère le pigment ferrique comme une substance de transition entre l'hématine et la bilirubine. Quelques auteurs rejettent cette conception (Voir N. Fiessinger. La cellule hépatique P. 548).

Pour Neumann et Ameuille, le pigment ferrugineux est le résultat de l'action des cellules et des tissus vivants sur l'hémoglobine diffuse ou figurée ; au contraire, la bilirubine est un produit de transformation autolytique.

Nous sommes persuadé qu'il existe une relation étroite entre le pigment ferrugineux et le pigment biliaire. En effet, dans la rate de la grenouille, nous trouvons ces deux pigments associés, et toujours dans les mêmes proportions.

A côté du pigment figuré donnant la réaction positive du fer, nous voyons de grosses mottes de pigment vert foncé, mottes de biliverdine, qui seront, nous le supposons dès maintenant, lancées dans la circulation. Ces corps pigmentaires semblent être la résultante de l'agglomération des pigments ocres qui ont perdu leur fer, et se rassemblent en masses irrégulières comparables aux masses pigmentaires du foie. On retrouve de pareilles cellules dans les vaisseaux du tractus porte.

La *rate du lapin* nous fournit des images analogues : il existe, dans les macrophages, à côté du pigment hémoglobique, un pigment ferrugineux qui se rassemble en grosses mottes aux alentours du noyau. Ce pigment devient peu à peu verdâtre, et se transforme finalement en biliverdine, immédiatement lancée dans la circulation. Il n'y a pas de phénomènes d'accumulation comme dans la rate de batracien. (Voir fig. 3.)

Le *cytoplasme des cellules de* Küppfer, semble être aussi, chez les batraciens, le lieu d'élaboration du pigment biliaire. (Fig. 9).

Là, nous n'avons jamais trouvé le pigment ferrugineux (à l'état normal) : les granulations hémoglobiques semblent se transformer directement en biliverdine, sans qu'il soit possible de

mettre en évidence le fer provenant de cette désintégration. Pourquoi cette absence de pigment ocre? Il semble que, parfois, le globule rouge soit capable de se transformer directement en biliverdine, sans que le fer qui provient de cette dégradation soit visible à l'examen micro-

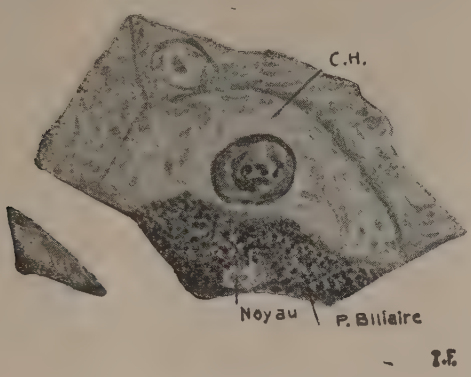


Fig. 4. - Foie de salamandre
Cellule de Küppfer bourrée de pigment biliaire
Fixation : Formol : Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 6

chimique. Il y a peut-être, dans ces cas, une incorporation du métal à l'albumine cytoplasmique ou nucléaire, le fer redevenant immédiatement un des éléments d'un corps protéique stable. Cette absence de fer ne peut être due à une faute dans la technique des inclusions que nous avons pratiquées, car, opérant sur de nombreux organes, avec le même fixateur, ce n'est que dans ces quelques cas, qu'il nous a été impossible de contrôler la présence du métal.

La question a été très étudiée au point de vue expérimental, il nous semble nécessaire d'en dire un mot dans ce chapitre.

On peut obtenir une surcharge ferrique de la cellule hépatique par des injections de composés ferrugineux ; Ziegler (1895), Filippi et Biondi expérimentent avec la *ferratine*, composé albuminoïde de fer. Le fer se dépose, dans ces cas, dans la paroi endothéliale des capillaires du foie, et rarement dans la cellule hépatique.

Browicz, en injectant de l'hémoglobine dans les vaisseaux, trouve des cristaux d'hémoglobine dans les noyaux des cellules hépatiques, deux heures après l'injection. Il y a rarement, dans ce cas, des cristaux ferriques intracytoplasmiques. La surcharge ferrique se fait surtout dans la cellule de Küppfer.

Duvernay (1905), conclut des expériences de Biondi, Lapicque et Meunier qu'il y aurait une distinction à faire entre l'hémoglobine dissoute, qui viendrait directement à la cellule hépatique, et l'hémoglobine intraglobulaire, qui doit être élaborée par la rate.

Les injections de substances hémolysantes engendrent une surcharge pigmentaire très marquée du foie, mais aussi une dégénérescence cellulaire. La surcharge pigmentaire est toujours plus marquée dans la rate. L'association de la pigmentation avec la dégénérescence cellulaire dans le foie, a été discutée.

Castaigne (1899), pense que la dégénérescence est une cause de la pigmentation ; la pigmentation traduit soit un hyperfonctionnement cellulaire, soit une insuffisance de d'élimination.

Pouvons-nous interpréter ces faits ? Nous dirons simplement qu'il semble y avoir une association étroite entre le pigment ferrugineux et le pigment biliaire, puisqu'il y a toujours corrélation entre hémosidérose et hypersécrétion biliaire, dans les cas d'ictère hémolytique. Si la cellule, à

un moment donné, se charge de pigment ferrugineux, c'est que ce pigment, formé dans la rate, en grande quantité, n'est pas complètement élaboré ; il est rejeté dans la circulation porte, repris par le foie, dont nous connaissons déjà la fonction pigmentopexique. Il ne peut être éliminé en nature, et imprègne le cytoplasme cellulaire, déjà altéré.

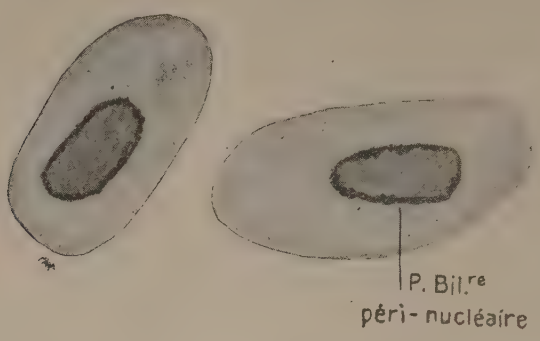
La rate est le seul organe dans lequel on rencontre, à l'état normal, le pigment ferrugineux et le pigment biliaire; preuve de l'importance de cet organe dans la destruction de l'hémoglobine.

Nous ne devons pas, cependant, attribuer à la rate seule un rôle pigmentogénétique.

Les globules rouges des batraciens (Salamandra maculosa) sont capables de se transformer en pigment biliaire, directement, dans le plasma qui les renferme. Nous avons rencontré, dans les vaisseaux d'un embryon de salamandre, des hématies nucléées dont le noyau, et le noyau seul, était transformé en pigment biliaire : la membrane, le suc nucléaire, la chromatine avaient subi la dégénérescence pigmentaire. (Fig. 10.)

Il y a donc possibilité de transformation de l'hématie en pigment, sans l'intervention des cellules ou des tissus. Nous avons retrouvé ces mêmes figures de biligénie intravasculaire et intraglobulaire dans les vaisseaux hépatiques et spléniques de batraciens (salamandre, grenouille) de reptiles (couleuvre) et d'oiseaux. Toujours, le noyau était primitivement pigmenté.

La rate de l'homme et des mammifères renferme aussi des globules rouges qui ont subi la dégénérescence pigmentaire dans l'intérieur des vaisseaux. L'absence de fer semble devoir s'interpréter ainsi : le métal, qui s'est libéré du complexe hémoglobique, a été éliminé en nature dans le plasma sanguin. Nous voyons qu'à l'état normal,



P.F.

Fig. 10. - Foie de salamandre
Vaisseaux du foie - Dégénérescence pigmentaire du noyau
Fixation : Formol - Coloration : Fuchsine acide
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 4

il existe une biligénie intracellulaire (cellules de la rate, cellules endothéliales du foie) et une biligénie intravasculaire. Dans le premier cas, il y a dégradation progressive de la molécule hémoglobinique, en pigment ferrugineux d'abord, puis en biliverdine. Dans le second cas, il y a passage brusque de l'hémoglobine au pigment biliaire oxydé.

Nous verrons, dans le chapitre suivant, les

théories qui ont été faites au sujet de l'élaboration de la bilirucine par la cellule hépatique. Nous pouvons dès maintenant discuter cette question. Si la cellule hépatique transformait l'hémoglobine en biliverdine, nous aurions tout d'abord : présence d'hématine dans le cytoplasma de la cellule hépatique (ce qui ne se voit jamais), puis destruction de ce produit et transformation en pigment biliaire. Comment admettre que toutes ces réactions se passent à l'état masqué dans le foie, alors qu'elles sont si évidentes dans les cellules pigmentaires et dans les vaisseaux eux-mêmes ?

La cellule hépatique ne contient pas, normalement, de pigment biliaire à l'état figuré : ce corps se localise uniquement dans des cellules de la rate et dans les cellules de Küppfer. Plus rarement, on le rencontre, à l'état physiologique, dans quelques cellules libres de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques.

III. LA BILIGÉNIE PATHOLOGIQUE

L'activité biligénique des cellules et des tissus s'accroît avec l'intensité de l'hémolyse. Partout où nous avons vu les globules rouges ou des débris hématiques subir la phagocytose, nous voyons le pigment englobé subir la dégénérescence pigmentaire. La rate, au plus haut chef, est le siège du processus biligénique. Il nous suffira de prendre pour exemple une rate prélevée chez un enfant

mort de granulie, pour prouver cette suractivité pigmentogénétique.

Les grandes cellules lymphoïdes ont capté des globules rouges ou des masses hématiques qui se retrouvent en grande abondance dans le cytoplasme de ces éléments migrateurs. Les masses phagocytées dégénèrent en pigment ferrugineux colorable par la méthode de Perls, puis en pigment vert, soluble dans la potasse à 1 0/0. Ce pigment biliverdinique se dispose fréquemment, sous forme de fines sphérules, dans le cytoplasma de mononucléaires, petits éléments arrondis qui émigrent dans les vaisseaux spléniques et se retrouvent dans les vaisseaux du foie. Il semble que ce soient bien là des éléments phagocytaires spéciaux du pigment biliaire, on ne retrouve jamais de pigment ferrugineux dans leur intérieur. (Voir fig. 6.)

Les auteurs ont signalé depuis longtemps cette participation de la rate au processus pigmentoformateur dans tous les cas d'anémie et de déglobulisation : Duvernay donne l'énumération suivante des états pathologiques s'accompagnant de processus pigmentogénétique : anémie pernicieuse, bothriocéphalique, leucémie, intoxications digestives, cirrhoses, diabète, lésions rénales, malaria, affections cardiaques.

Plus récemment, la spirochétose ictéro-hémorragique, étudiée depuis 1916, semble rentrer dans le cadre de ces affections provoquant l'hémosidérose splénique avec hypersécrétion biliaire.

Les cellules de Küppfer réagissent, elles aussi, fortement, lors des états pathologiques, et sont capables de former du pigment. On peut suivre

dans leur cytoplasme tous les termes de dégradation de l'hémoglobine. Nous avons déjà parlé, au chapitre précédent, d'un cas d'ictère par rétention dans lequel les cellules étoilées du foie étaient bourrées de granulations hématiques. Ces grains se résolvent d'abord en un pigment qui donne la réaction du fer, puis en biliverdine cristallisée, qui demeure incluse dans la cellule de Küppfer. Il ne s'agit pas là d'un simple cas de pigmentopexie, (la cellule captant un pigment en circulation dans les capillaires sanguins), c'est bien un processus biligénique, bien caractérisé, qui n'est, à notre avis, qu'une exagération du processus normal, difficilement mis en évidence dans les foies adultes normaux.

Nous avons cité aussi un cas de pigmentogénèse dans la réticulée de la capsule surrénale (fig. 8) : le pigment sanguin capté se transforme en pigment biliaire dans les cellules qui l'ont englobé ; le pigment définitif est soluble dans la potasse à 1 0/0. Nous n'avons pu mettre en évidence le fer du pigment détruit, il s'agit cependant d'un cas de pigmentogénèse intracellulaire : ce qui jette le doute sur l'opinion que nous avons citée plus haut : « le pigment ferrugineux est le résultat de l'action des cellules ou des tissus vivants sur l'hémoglobine dissoute ou figurée. »

Il serait trop long de passer en revue tous les cas de pigmentogénèse extrahépatique, que l'on peut mettre en évidence dans les préparations d'organes pathologiques. Citons, par exemple,

l'apparition de pigment ferrugineux, puis de pigment biliaire dans de grandes cellules mononucléaires entourant les capillaires sanguins : il s'agit d'un cas de tumeur cérébrale comprimant les bandelettes optiques chez un aliéné. A la coupe de ces trajets nerveux, on voit de larges zones de suffusion sanguine; le pigment sanguin a été capté, sur place, par des mononucléaires émanés du vaisseau rompu. Leur protoplasme se charge de granulations ferrugineuses, qui subissent la dégénérescence biliverdinique.

L'hypophyse, dans son lobe glandulaire, nous est apparue dans des cas de méningite tuberculeuse, comme chargée fréquemment de pigment biliaire : c'est toujours dans les éléments circulants du sang que nous avons trouvé le pigment. Celui-ci ne donne jamais la réaction du fer.

Les suffusions sanguines intraméningées que l'on rencontre dans des cas de tumeurs cérébrales ou de méningites, présentent souvent des pigments biliverdiniques : il s'agit là de faits comparables aux cas de « biligénie extrahépatique » classiques, décrits dans des hématomes sous-cutanés ou des foyers de ramollissement cérébral.

Le parenchyme hépatique est susceptible, lui aussi, de présenter, comme tout autre organe, à l'état pathologique, des inclusions de pigment biliaire. Citons le cas d'un lapin mort d'une péritonite colibacillaire : les cellules hépatiques renferment des débris globulaires qui dégénèrent, sur place, en volumineux cristaux de biliverdine.

Nous voyons que les processus de la biligénie pathologique se retrouvent dans de nombreux organes, chez tous, peut-être : ils sont conditionnés, presque toujours, par l'apparition d'une hyperhémie, d'une congestion qui dissocie les parenchymes et favorise la sortie des globules rouges hors des capillaires sanguins.

Mais la biligénie pathologique ne se rattache pas toujours à des phénomènes d'ordre circulatoire, elle peut être conditionnée par une dégénérescence biliverdique d'éléments autres que les globules rouges. Nous avons enregistré trois ordres de faits qui corroborent entièrement cette conception.

Il s'agit tout d'abord d'un phénomène de biligénie pathologique dans un foie d'embryon humain de 20 centimètres ; des fragments de foie, fixés au liquide de Bouin, sont débités en coupes de 5 à 6 μ d'épaisseur. Les préparations sont colorées soit au liquide de Mann (bleu de méthyle-éosine), soit à l'hématoxyline ferrique. On constate la présence, dans le parenchyme hépatique, de masses de pigment vert, qu'il est facile d'identifier au pigment biliaire.

En étudiant attentivement toutes les coupes, on constate que : 1° des globules rouges entiers sont transformés en biliverdine ; 2° que des érythrocytes de premier ordre ont, eux aussi, subi dans leur entier la dégénérescence biliverdinique ; 3° que les noyaux des cellules hépatiques eux-mêmes sont susceptibles de dégénérer en

pigment vert. Et ce dernier processus est facilement observable : la dégénérescence commence par atteindre le nucléole, volumineux dans la cellule hépatique ; il se résout en un granule pigmentaire. Toute la substance acidophile se transforme de même, et plus tard, la chromatine,

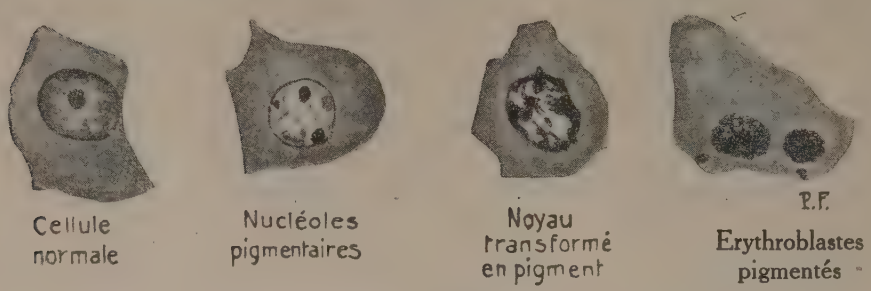


Fig. 11. - Foie embryonnaire (Embryon humain de 6 mois 1/2)
Transformation des noyaux et des *érythroblastes* en pigment biliaire
Fixation : Bouin - Coloration : Mann
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 8

le réseau de linine et finalement la membrane. Le noyau n'est plus représenté dans la cellule dont le cytoplasma n'a pas varié, que par un assemblage de mottes et de croûtelles cristallines dont l'agencement reproduit la structure exacte du noyaux primitif.Que devons-nous retenir de pareille constatation ? Que la dégénérescence qui atteint l'hématie est capable de frapper l'érythrocyte, souche du globule, et aussi le noyau de la cellule hépatique (Fig. 11). On pourrait également trouver dans cette parenté chimique entre le noyau de la cellule hépatique et le globule rouge un argument en faveur de l'opinion que nous

avons esquissée ailleurs, d'une origine possible des hématies du foie hématopoiétique aux dépens du noyau de la cellule hépatique. Cette opinion a d'ailleurs été avancée par Collin et Baudot en ce qui concerne l'hypophyse d'embryons de cobaye et par Watrin et Baudot en ce qui concerne l'hypophyse de femelles gestantes du même animal.

Un deuxième cas de pigmentogénèse extrahémoglobinique nous est fourni par l'examen d'un foie infectieux humain. (Fig. 12.)

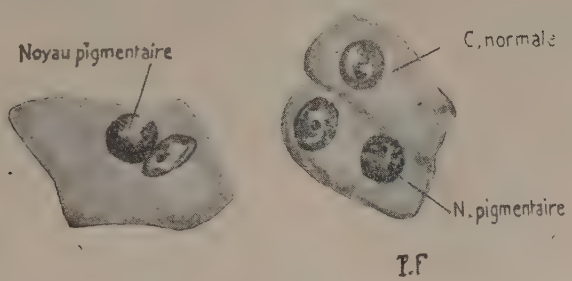


Fig. 12. - Foie infectieux humain
Dégénérescence des noyaux de la cellule hépatique
Fixation : Bouin - Coloration : Hémalun-Eosine
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 3

La fixation a été pratiquée au liquide de Bouin, la coloration à l'hémalun. A côté de noyaux intacts, on rencontre dans la cellule hépatique, fréquemment binucléée, des éléments de même volume que le noyau, dont la structure rappelle étrangement celle du noyau voisin, mais dont toutes les parties constituantes sont formées de pigment biliaire : il n'est pas possible de con-

fondre ces inclusions avec des « vacuoles de sécrétion ». Celles-ci, en effet, que nous pourrons étudier dans les cellules hépatiques à la suite d'ictères par compression du cholédoque, contiennent toujours du pigment biliaire homogène, non cristallin. Elles sont rarement du volume d'un noyau. Ici, ce sont des cristaux de biliverdine qui constituent la masse de l'élément inclus, on ne voit aucune dilatation des capillicules biliaires, aucun prolongement intracytoplasmique, comme dans les cas de compression des voies biliaires. Force nous est donc d'interpréter ces figures comme des cas de dégénérescence biliverdique du noyau de la cellule hépatique. (Fig. 12.)

Enfin, une dernière observation nous entraînera encore plus loin dans la question de l'origine extrahémoglobique du pigment biliaire. Il s'agit de tissus embryonnaires : d'un cartilage costal et périnotocordal d'embryon humain de deux mois et demi (fixation au formol à 10 0/0, inclusion à la paraffine, coloration à l'hémalun et au bleu polychrome). (Fig. 13.) L'étude attentive des coupes nous montre que : 1° les tissus périrénaux, le tissu hépatique, et les vaisseaux contiennent du pigment d'origine sanguine, non ferrugineux, donnant les réactions de solubilité du pigment biliaire ; 2° les cartilages costaux et périnotocordaux renferment dans leurs logettes un pigment identique, qui s'est formé, *in situ*, aux dépens des chondroblastes.

Toutes les cellules ne sont pas atteintes, elles

présentent divers degrés de dégénérescence, et le processus dégénératif semble se produire de la façon suivante : il y a tout d'abord expulsion du nucléole qui s'est transformé, dans l'intérieur du

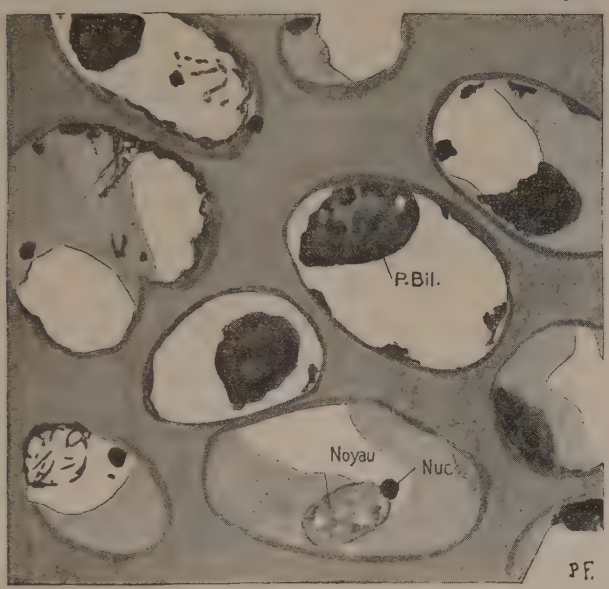


Fig. 13. - Embryon humain de 2 mois 1/2
Cartilage périnotocordal - Dégénérescence pigmentaire des noyaux
Fixation : Formol - Coloration : Bleu polychrome
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 8

noyau, en un grain pigmentaire. La chromatine dégénère, elle aussi, puis le réseau de linine, et enfin la membrane. Lorsqu'on dissout le pigment à l'aide de la potasse, et qu'on colore ensuite la coupe ainsi traitée, on peut voir qu'il existe, dans les logettes successives, des noyaux intacts, à chromatine basophile, à nucléole acidophile, des

noyaux sans nucléole, des noyaux dont il ne reste plus que la membrane, et enfin des cellules anucléées, dont le cytoplasme présente lui-même des signes de dégénérescence hyaline. La substance fondamentale n'a pas varié.

Il existe, dans la littérature scientifique, des observations semblables de dégénérescence pigmentaire de la cellule cartilagineuse, mais tous les cas signalés se rapportent à une dégénérescence mélanique. On sait que l'origine des mélanines est encore discutée : pour les uns, elle provient du sang, pour d'autres, elle est totalement étrangère aux produits hémoglobiniques.

L'observation que nous venons de rapporter ne peut s'interpréter autrement que comme une biligénie extrahémoglobique, le cartilage est, en effet, avasculaire : ses éléments cellulaires ne sont en relation avec le milieu intérieur que par de fins interstices dans lesquels s'introduisent les liquides nutritifs.

La conclusion de ce chapitre nous amène à considérer au pigment biliaire deux origines distinctes :

1° *Une origine hématique* : le globule rouge est détruit, soit par des cellules macrophages qui le transforment en pigment biliaire (cellules de la rate, cellules endothéliales du foie), soit spontanément, dans les vaisseaux sanguins : il fournit directement des granulations biliaires (biliverdine). La cellule hépatique n'intervient pas dans

la formation du pigment, sauf à l'état pathologique, elle est alors comparable à de nombreuses cellules de l'organisme.

2° *Une origine extrahématique* : les noyaux des cellules de souche mésenchymateuse peuvent dégénérer en pigment biliaire. Des recherches chimiques et histologiques doivent être poussées dans ce sens ; il serait possible d'expliquer de ce fait un grand nombre d'ictères ou de rétentions pigmentaires à la base desquels on ne peut placer ni lésions du foie, ni destruction sanguine.

CHAPITRE IV

L'EXCRÉTION NORMALE DU PIGMENT BILIAIRE

L'EXCRÉTION NORMALE DU PIGMENT BILIAIRE

Dans ce chapitre, nous examinerons successivement trois points principaux :

Après avoir rappelé le mode de vascularisation du foie, nous aborderons la question de l'excrétion du pigment biliaire, en faisant tout d'abord une critique des arguments en faveur de la théorie de la biligénie hépatique. Nous étudierons le pouvoir excréteur du foie, puis nous développerons notre point de vue personnel, en nous appuyant sur quelques expériences qui nous semblent démonstratives. Notre dernier article aura trait à l'histologie des voies biliaires intralobulaires.

a) Vascularisation du foie.

Le pigment formé, soit dans la rate à l'état physiologique, soit dans tout autre organe et même dans le système vasculaire à l'état pathologique, est amené au foie par la veine porte dont les affluents sont les veines splénique et mésaraïques. Il est possible qu'à l'état pathologique, il soit aussi charrié par l'artère hépatique, dont nous verrons plus loin le mode de distribution dans l'organe.

La vascularisation du foie a été spécialement étudiée par Géraudel (1905) et Debeyre (1913).

La veine porte aborde le foie par son hile, et se divise en 2 branches constituant le sinus de la veine porte. La branche droite se distribue au lobe droit, à la partie droite du lobe carré, et au lobe de Spiegel. La branche gauche, plus importante, donne 2 ou 3 branches secondaires pour le lobe gauche, la partie gauche du lobe de Spiegel et du lobe carré.

Les ramifications intra-parenchymateuses de la veine porte cheminent dans des gaines conjonctives émanées de la capsule de Glisson, elles sont toujours accompagnées d'une branche de l'artère hépatique et d'un conduit biliaire. Ces ramifications intra-hépatiques ne possèdent ni valvules, ni anastomoses. Parvenues aux espaces interlobulaires, chacune se distribue à 5 ou 6 lobules, chaque lobule hépatique reçoit des ra-

meaux portes de 5 ou 6 veines différentes qui s'engagent dans les fissures de Kiernan, s'anastomosant avec celles venues des veines interlobulaires voisines ; il y a un réseau veineux plus ou moins serré, périlobulaire. A ce réseau concourent 5 ou 6 veines interlobulaires. De ce réseau s'échappent des capillaires radiés qui s'engagent dans l'épaisseur du parenchyme du lobule. Ces capillaires disposés en rayons sont réunis par des anastomoses transversales plus ou moins obliques. Ces capillaires cheminent entre les travées de cellules hépatiques, dont ils ne sont séparés que par un mince endothélium que nous avons déjà étudié sous le nom de cellules étoilées du foie. Ils se dirigent vers la veine centrolobulaire, qui capte tout le sang du lobule, et va concourir à former, avec ses congénères, la veine sus-hépatique.

On a souvent contesté (Sabourin) l'identité morphologique du lobule veineux ; dans certains cas, chez les Mammifères, en particulier chez l'homme, le lobule n'est nettement délimité que par ses angles, formés par les espaces de Kiernan. Les veines périlobulaires ne se distinguent plus, dans la masse des capillaires sanguins qui réunissent chaque face du lobule. Mais il n'en existe pas moins une lobulation, qui est admise actuellement par tous les anatomistes.

L'artère hépatique gagne le hile du foie, donne une branche droite et une branche gauche, suivant le même trajet que la veine porte. Les

ramifications de l'artère hépatique se subdivisent, dans les gaines conjonctives, exactement comme les branches de la veine porte, qu'elles suivent constamment jusque dans les espaces de KIERNAN Les rameaux intralobulaires se divisent, dans les espaces interlobulaires, en quatre ou cinq branches qui pénètrent dans les lobules voisins ; ils se terminent dans la zone superficielle du lobule, en s'y résolvant en capillaires; ceux-ci se jettent immédiatement dans le réseau capillaire veineux de provenance porte.

Nous voyons par cette description que la cellule hépatique est normalement en contact avec un sang mixte, artériel et veineux à la fois. Le sang veineux porte lui fournit les éléments d'origine splénique (pigments) et d'origine intestinale (produits de la digestion, toxines, produits de déchet). Le sang artériel fournit l'oxygène, en faible quantité puisqu'il ne parvient qu'à la périphérie du lobule. La vascularisation du foie est donc plus complexe que celle de tout autre organe : c'est un organe à circulation veineuse par excellence. Les combustions y seront parfaites, grâce au ralentissement de la circulation, dû à la complexité du réseau vasculaire. Les cellules subiront, par ailleurs, le contre-coup des variations de pression tant dans le système circulatoire supérieur (cardiopathies) que dans le système inférieur (compressions de la veine porte). Ces influences sont manifestes dans les maladies que nous signalerons plus tard, et qui retentissent

sur la structure entière du foie ; cet organe est sous l'entière dépendance de son régime vasculaire.

b) Le pigment biliaire et la cellule hépatique étude de l'excrétion du pigment

La biliverdine est amenée au foie par la veine porte et doit être évacuée. L'organe excréteur des pigments biliaires est le foie ; c'est par ce seul organe que, normalement, l'organisme se débarrasse de ces produits de déchet.

Comment s'opère cette excrétion du pigment ? Se manifeste-t-elle aux yeux de l'histologiste d'une façon précise ? Non pas. Dans la cellule normale des Vertébrés, le pigment biliaire ne se rencontre jamais ; et, si certains foies sont pigmentés (Batraciens), la matière colorante est contenue dans d'autres cellules que la cellule hépatique.

Comment peut-on expliquer cette absence de pigments dans le cytoplasme cellulaire ? La question a été rarement soulevée, et, à notre avis, c'est la plus importante de tout le processus biligénique : c'est une de celles qui ont, au point de vue des théories pathogéniques diverses des ictères, une valeur considérable.

Nous trouvons, soit dans la rate, soit dans les cellules de Küppfer, un pigment figuré, cristallin, produit analogue au pigment biliaire oxydé ; nous retrouvons ce pigment dans les canaux

excréteurs du foie. Que se passe-t-il donc, dans la cellule intermédiaire qui est la cellule hépatique ?

Il est évident, de prime abord, que cet intermédiaire est bien le cytoplasme de cette cellule, bien que certains auteurs aient admis la possibilité de communications entre le vaisseau sanguin et le capillaire biliaire ; nous verrons plus tard que cette conception ne peut se soutenir.

La cellule hépatique est l'intermédiaire nécessaire : est-elle semblable, dans ce cas, au glomérule rénal, aux cellules des tubes contournés ? Ces dernières formations excrètent des produits très solubles dans le sérum sanguin : urée, chlorure de sodium : il n'en est pas de même de la biliverdine, peu ou pas soluble dans le sang.

Sans nier toutefois l'intervention glandulaire du parenchyme rénal dans la sécrétion urinaire, il semble très plausible d'admettre que seuls, les phénomènes osmotiques peuvent agir, dans le cas de substances très solubles.

Le pigment biliaire se rencontre à l'état cristallin dans le sang, dans les organes d'élaboration : rate, cellules de Küppfer. Comment concevoir le premier temps de l'excrétion de la biliverdine, sinon comme une solubilisation du pigment par la cellule hépatique. Il y aurait une véritable incorporation du pigment au cytoplasme cellulaire, peut-être par sa dissolution dans les lipoïdes mitochondriaux. De plus, il semble y avoir une décoloration du pigment qui réapparaît, jaune verdâtre, dans les gros canaux excréteurs.

Cette manière de voir, loin de nier l'intervention de la cellule hépatique dans l'excrétion de la bile, prouverait au contraire son importance dans l'acte de la biligénie : c'est grâce à son intervention que le pigment résorbé peut être éliminé. Nous nous sommes appliqué à rechercher si cette hypothèse correspond à la réalité des faits.

a) *La question de la biligénie hépatique*

Avant d'entreprendre l'étude de cette excrétion, examinons et discutons les arguments invoqués par les auteurs en faveur de la formation du pigment biliaire dans le foie. Une première catégorie d'auteurs s'adressent à des expériences d'ordre chimique et physiologique.

On dit :

1. La destruction de l'hémoglobine est une fonction de la cellule hépatique. Une solution d'hémoglobine, mise en présence d'une pulpe de cellules hépatiques, se décolore rapidement. Dans le produit de macération aseptique apparaissent des pigments appelés par O. Weill sidérochrome et lipochrome, ne donnant ni la réaction de Gmelin, ni la réaction de l'urobiline. Cependant, lorsqu'on prolonge plus longtemps la macération, on peut mettre en évidence la bilirubine. Les pigments obtenus tout d'abord jouent, selon l'auteur, un rôle important dans la biligénie : le premier contient le fer de l'hémoglobine, à l'état masqué.

Le second est une lécithine, pigment cholo-formique de Dastre et Floresco.

Toutes les expériences de Weill obtenues *in vitro* semblent démontrer la participation de la cellule hépatique à l'élaboration du pigment biliaire. Les produits rencontrés par Weill seraient invisibles, dans le cytoplasme de la cellule hépatique, à l'examen histologique.

2. La ligature des vaisseaux du foie chez les pigeons produit de l'anurie, mais pas d'imprégnation biliaire dans les tissus.

La ligature des canaux biliaires produit, au contraire, l'ictère.

3. L'extirpation du foie ne produit pas d'ictère, même lorsqu'on provoque des déglobulisations massives (Minkowsky et Naunyn).

4. Des greffes intrapéritonéales de foie se chargent de pigment biliaire, même en l'absence des voies d'apport et d'excrétion (Carnot).

Que devons-nous penser de ce premier groupe d'arguments invoqués en faveur de la biligénie hépatique ?

1. La formation de bilirubine, *in vitro*, en présence de cellules hépatiques, a été obtenue très difficilement par Weill, et dans un petit nombre d'expériences. Tout d'abord, comment peut-on libérer complètement le parenchyme hépatique du pigment qu'il renferme normalement, intimement combiné au cytoplasme, puisqu'invisible ? Le liquide employé dans les lavages (sérum physiologique) peut parvenir jusqu'à la cellule

hépatique ; mais, n'étant pas un solvant de la bilirubine, il ne peut entraîner tout le pigment contenu dans la cellule. Il est très possible, devant les faits signalés par l'auteur d'une façon très précise, de s'imaginer que le pigment apparaît — du 3e au 5e jour seulement — lorsqu'il y a un début de cytolyse, et mise en liberté de composés endocellulaires.

2. La ligature des vaisseaux sanguins du foie est suivi de la mort rapide des animaux d'expérience ; seuls les oiseaux supportent assez bien la ligature et même l'extirpation du foie : l'ictère n'apparaît pas, disent les auteurs, même au bout de 12 heures. On se rend compte aisément des désordres provoqués dans un organisme par la ligature des vaisseaux du foie : dès le début de l'expérience, il y a une altération des organes : la rate et le système porte sont particulièrement influencés.

Il faut signaler, de plus, l'importance du système endothélial du foie des oiseaux : il fonctionne comme une véritable rate ; et l'extirpation du foie correspond presque à une splénectomie. (Mac Née).

Nous pouvons comparer ces cas d'extirpation du foie chez les animaux, aux cas pathologiques, très intéressants, de cancer nodulaire du foie. Il est des cas où la masse hépatique fonctionnelle est tellement réduite qu'on peut se demander comment il se pouvait que pareille lésion soit compatible avec la vie. Nous avons eu l'occasion

d'étudier un cas de volumineux cancer du foie : la substance normale, réduite à quelques nodules parenchymateux, noyés dans la masse de la tumeur secondaire, était manifestement incapable de fabriquer les pigments biliaires, causes de l'ictère intense présenté par le malade. Ces cas fréquents, compliqués, soulignent le rapport très lâche unissant la cellule hépatique au processus élaborateur du pigment biliaire.

Quant au fait de la présence du pigment dans les greffes intrapéritonéales de foie, il s'interprète très bien comme une rétention de produits normalement contenus dans le parenchyme hépatique, ne pouvant être excrétés par les canaux biliaires de la glande primitive.

Un deuxième groupe d'arguments en faveur de la biligénie hépatique est fourni par des histologistes. Comment les auteurs interprètent-ils la sécrétion biliaire ? Beaucoup font intervenir en premier lieu le noyau de la cellule hépatique.

Baum (1884, 86, 87), expose une théorie caryoblastique : il voit, dans la cellule hépatique du cheval, des granulations sortir du noyau, formant ainsi un second noyau. Le premier secrète la bile, se détruit, et entraîne dans le protoplasme son produit de sécrétion. Cette théorie n'a pas été admise, elle fut battue en brèche par Cohn et Oppel (1892-1900). Nous pensons qu'elle ne correspond pas à la réalité.

Browicz (1905), publie des expériences prouvant qu'il y a transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire dans l'intérieur du noyau même. Il injecte de l'hémoglobine au chien, et trouve dans le noyau de la cellule hépatique des cristaux d'hémoglobine ou des pigments biliaires. De même, il cite des cas où les noyaux des cellules hépatiques

sont chargés de pigments biliaires (nouveaux-nés morts d'ictère grave), fait que nous avons interprété tout différemment.

W. Carlier, signale (1909), une expulsion de chromatine nucléaire au moment de la sécrétion biliaire : dans le cytoplasme, cette chromatine la transforme en prézymogène, puis en zymogène, cette expulsion, semblable à celle qui existe dans les cellules glandulaires exocrines au moment de la sécrétion, permettrait de comparer la cellule hépatique à la cellule pancréatique ou à la cellule parotidienne.

A côté de ces théories exclusivement nucléaires, se place une théorie cytoplasmique : celle-ci semble plus en rapport avec les faits constatés.

Lahousse (1887), prétend que les granulations protoplasmiques élaborent les substances biliaires.

Koiransky (1904), étudie la sécrétion biliaire chez les batraciens. Il remarque des filaments et bâtonnets, interprétés plus tard comme des chondriocontes, qui se placent du côté du canal biliaire. Ces bâtonnets sont orientés dans la direction du noyau : ils semblent intervenir dans la secrétion.

A. Policard (1909), décrit dans le foie de la grenouille des grains sidérophiles (mitochondries), hérissés d'aspérités, placés au pôle sécréteur de la cellule hépatique. Dans un foie de chien (1909) il rattache ces granulations sidérophiles à la sécrétion biliaire. En effet, elles dérivent de filaments qui se rétractent et prennent une forme sphérique. Sur ces formations, semblables à des granula ou à des plasmosomes (Altmann-Arnold), peuvent se fixer « les matériaux qui ont pénétré dans la cellule par voie d'osmose moléculaire... Ces plastes identiques entre eux au début, autant du moins qu'il apparaît, peuvent, sous des influences déterminantes encore complètement inconnues, devenir les générateurs des grains de graisse, de vacuoles de glycogène, de cristaux de pigments ».

En 1912, Policard donne une description du chondriome de la cellule hépatique, et signale les rapports que ce chon-

driome présente avec le noyau. Il y a un chondriome juxtanucléaire, toujours présent, formé « de bâtonnets courts, trapus, appliqués tangentillement à la membrane nucléaire », Le chondriome périphérique varie avec l'état fonctionnel de la cellule. Quand la sécrétion biliaire s'exagère, tous les chondriocontes se localisent dans la partie de la cellule opposée au canalicule biliaire « on a l'impression de bâtonnets basaux ».

Ces mouvements du chondriome sont interprétés par l'auteur comme traduisant l'existence de courants protoplasmiques, le chondriome juxtanucléaire ayant une fonction différente du chondriome périphérique.

Chez ces animaux nous n'avons jamais constaté de produits de sécrétion biliaire ailleurs que dans les cellules lymphoïdes ou les cellules étoilées. Chez les mammifères, où, à l'état physiologique, l'on ne voit jamais le pigment, les interprétations sont plus ardues, il est impossible d'affirmer la part du cytoplasma dans le mécanisme de la sécrétion.

Quelle valeur devons-nous attribuer dans notre travail aux observations diverses publiées sur le mécanisme histologique de la sécrétion biliaire ? Tout d'abord, il est impossible, histologiquement parlant, de formuler des conclusions lorsqu'il s'agit de foies normaux de mammifères. Chez l'homme, la sécrétion biliaire ne se traduit par rien de visible.

Mais il est permis d'interpréter l'aspect des formations mitochondriales de la cellule hépatique, magistralement décrites par Policard, puis par Noel, chez la grenouille. Les chondrio-

contes périphériques (au pôle sanguin de la cellule) se chargent peut-être des produits biliaires amenés par le sang. Le noyau présiderait, avec son chondriome juxtanucléaire, à la solubilisation du pigment. Les variations de l'aspect et des affinités colorantes du noyau prouvent largement qu'il ne demeure pas indifférent aux divers processus intracytoplasmiques ; mais nous n'avons jamais retrouvé, à la suite de W. Carlier, les expulsions de chromatine tendant à assimiler la cellule hépatique aux autres cellules exocrines de l'organisme.

Nous avons recherché quelle était la nature des granulations cytoplasmiques de la cellule hépatique, chez les batraciens et chez l'homme. La fixation au formol à 10 0/0 conserve certaines granulations intracytoplasmiques, et permet leur coloration par la fuchsine acide ou par l'hématoxyline ferrique. Les granulations, le plus souvent éparses dans l'aire cellulaire semblent plus abondantes autour du noyau. Une fixation au liquide de Flemming montreque certaines d'entre elles sont osmio-réductrices, elles ne se colorent pas en vert par le bleu polychrome (réaction de l'hémoglobine), donc ne semblent pas contenir de matériaux ferrugineux. La benzidine ne les colore pas après oxydation. Nous n'y avons jamais décélé le pigment biliaire.

Il est donc impossible de conclure, au point de vue histologique, sur la valeur exacte des granulations cytoplasmiques dans le processus biligénique.

Que doit-on penser du noyau cellulaire donné par Browicz ? Tout d'abord, il faut signaler que cet auteur s'est adressé dans ses études, à des foies pathologiques ; nous avons d'ailleurs fréquemment retrouvé les figures qu'il donne des granulations intranucléaires dans des cas de foie infectieux, chez l'embryon, chez l'enfant et chez l'adulte. Nous avons traité plus amplement cette question dans notre chapitre de la Biligénie pathologique : rappelons que ces noyaux imprégnés de pigment sont des noyaux en état de dégénérescence dont tous les éléments ont subi la transformation bilirubinique.

Que signifient, en dernière analyse, les pigments ferrugineux et lipoïdiques de Dastre et Floresco? Le pigment ferrugineux représente probablement le fer organique normal du foie, emmagasiné par lui et considéré comme comburant des matières albuminoïdes amenées par la veine porte. Ce fer du foie, que nous avons mis en évidence à plusieurs reprises dans le noyau de la cellule hépatique (après action de la potasse à 3 0/0 et coloration à la méthode de Perls) semble être localisé plus spécialement dans le nucléole et les granulations chromatiques du noyau.

Le pigment chloroformique représente le complexe lipoïdique mis en évidence dans les granulations mitochondriales : il ne contient pas de fer.

De tout ce qui précède, il résulte que la théorie de la formation du pigment biliaire par la cellule hépatique ne nous apparaît pas recevable.

Les pigments biliaires, élaborés dans la rate et les cellules endothéliales du foie sont amenés à la cellule hépatique qui les excrète. Quel est le mécanisme intime de ce phénomène ?

Il nous faut démontrer, tout d'abord, le pouvoir excréteur du foie vis-à-vis certaines substances colorantes, puis les propriétés réductrices de la cellule hépatique, qui décolore le pigment intracellulaire.

b) *Le pouvoir excréteur du foie*

Le foie excrète certaines substances colorées, après injection expérimentale de ces produits, soit dans la cavité péritonéale, soit dans la grande circulation. De nombreux auteurs ont étudié ce pouvoir excréteur du foie.

Citons tout d'abord Ponfick (1869), qui injecte du cinabre et du bleu d'outremer dans une veine périphérique d'un lapin. Il retrouve ces substances dans le foie, imprégnant des cellules allongées, à noyau unique, voisines des vaisseaux, différentes des cellules parenchymateuses. Ces cellules découvertes par Ponfick ont été décrites par Küppfer en 1876 sous le nom de Sternzellen.

Heidenhain expérimente avec le sulfoindigotate de soude, Blanchard avec la garance, Cavazzani, avec le violet de méthyle, Prévost et Binet, avec la fuchsine. Ils formulent les mêmes conclusions. L'argent colloïdal est éliminé par la bile (Cohn, Gompel, V. Henry), ce qui prouve bien qu'il traverse le foie. Les pigments dérivés de l'hémoglobine introduits dans la circulation, sont excrétés par le foie (Tarchanoff, Feltz et Ritter, Vossius, Wertheimer, Lepage, Meyer), L'encre de Chine, le carmin, le pigment mélanique, produits stables, sont repris par le foie (Hoff-

mann et Langerhans, Aisch, Rothe, Werigo, Carnot et Cohn, Bouffard, Schlecht). Ribbert (1904) injecte du carmin lithiné qui ne passe pas dans la bile, mais peut être trouvé dans les cellules hépatiques, au voisinage du noyau, et surtout dans les cellules de Küppfer. Ces cellules ont les mêmes propriétés que l'endothélium des sinus spléniques, des canaux des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse.

Kowalewsky, opérant avec l'encre de seiche, a rencontré cette substance dans les vaisseaux du foie, en bordure des capillaires, dans les cellules endothéliales.

L. Bruntz (1908), arrive aux conclusions suivantes : les cellules endothéliales du foie, des capillaires rénaux, des canaux lymphatiques sont de véritables néphrophagocytes, analogues à ceux des invertébrés.

Nathan (1908), met en évidence la fonction granulopexique de la cellule de Küppfer, après injection de collargol. Cette cellule endothéliale est capable de proliférer, à la suite d'injection de toxines diverses, et de donner des cellules géantes, des îlots, étouffant le parenchyme hépatique, d'où formation de nodules.

Gravellat signale dans sa thèse (1907), l'élimination du bleu de méthylène par la bile, en même temps que par les urines et les larmes. Il constate un fait très intéressant : certains colorants passent dans les urines à l'état de sulfoconjugués incolores ou presque, produits par le foie : si on enlève cet organe, après injection de bleu marine, par exemple, on trouve ce bleu en nature dans les urines, alors qu'auparavant, il ne passait qu'à l'état de chromogène incolore.

Goldmann (Edwin) injecte du trypan blue dans la cavité péritonéale d'animaux divers : il constate que les cellules de Küppfer se colorent en bleu, ainsi que les cellules réticulées des ganglions lymphatiques, de la rate, de la moelle des os, et de grandes cellules migratrices (histogénic migratory cells). Le bleu pyrrol colore les cellules de Küppfer, mais n'a aucune action sur les cellules hépatiques.

Wœlker signale que le foie s'empare de certains colorants injectés en dose trop forte pour être éliminés en totalité par le rein.

Récemment, P. Remy retrouve dans certaines cellules libres des vaisseaux du foie des grains de carmin injecté (lamproie).

De toutes ces expériences nous ne retiendrons que ceci : le foie capte certaines substances colorantes, par l'intermédiaire de la cellule de Küppfer. Il est très rare de rencontrer le colorant dans la cellule hépatique. Celle-ci l'excrète cependant, puisqu'on le retrouve dans la bile, mais son cytoplasme n'est pas coloré. Il nous semble donc possible de supposer que le produit traverse la cellule à l'état de chromogène incolore. La *cellule de* Küppfer partage son pouvoir phagocytaire avec des cellules lymphoïdes de la rate et des vaisseaux.

Peut-on mettre en évidence ce pouvoir décolorant de la cellule hépatique ? Nous pensons être parvenu à démontrer ce fait grâce aux expériences suivantes, faites avec des produits différents, tant au point de vue physique qu'au point de vue chimique.

Une grenouille reçoit en injection intrapéritonéale un centimètre cube d'une solution de bleu de méthyle à 0,5 0/0. Le colorant diffuse assez lentement dans le système lymphatique, ce n'est que plusieurs heures après l'injection qu'on peut constater la présence du colorant dans la muqueuse buccale, et dans la paupière. La grenouille est sacrifiée au bout de vingt-quatre heures. Il ne reste plus trace de colorant dans la cavité péritonéale. Les organes sont faiblement teintés, les

reins sont incolores, le bleu n'est pas éliminé par les urines. Le foie seul, présente une teinte bleue accentuée, et la portion initiale de l'intestin grêle renferme un mucus coloré en bleu, ce qui prouve que le produit a été rejeté dans l'intestin. La

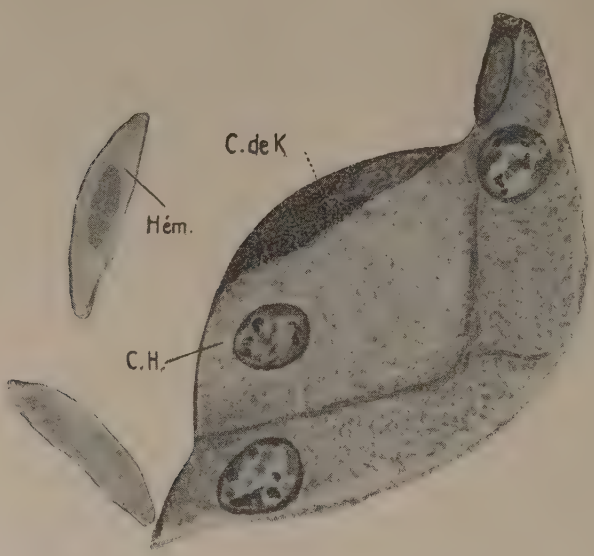


Fig. 14. - Foie de grenouille
Injection intrapéritonéale de bleu de méthyle
Cellule de Küppfer renfermant les grains de bleu
Fixation : Formol - Coloration : Hémalun
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 4

vésicule biliaire contient une bile bleu-verdâtre.

Après fixation au formol pendant vingt-quatre heures, le foie inclus à la paraffine est débité en coupes de 6 à 8 μ. Les coupes déparaffinées sont portées directement après imprégnation au baume sous l'objectif d'un microscope. On constate que

les cellules de Küppfer sont bourrées de granulations bleues, elles sont toutes très apparentes, tranchant par leur couleur intense sur le fond blanc jaunâtre de la préparation. (Fig. 14.) Les cellules endothéliales des grands vaisseaux du foie ne contiennent aucune granulation : elles n'ont donc pas la même fonction que les cellules de Küppfer. Dans les vaisseaux sanguins, on remarque des leucocytes bourrés de grains bleus, qui semblent pouvoir être assimilés à des cellules libres détachées de la paroi.

La cellule hépatique est incolore ; il y a cependant du bleu dans le liquide biliaire. Que s'est-il passé, sinon une décoloration intracellulaire? La cellule excrète un produit non coloré qui reprend sa teinte dans les gros canaux excréteurs (les canalicules biliaires ne renferment pas de bleu).

Il est nécessaire de pousser à fond notre étude, en examinant les propriétés physiques et chimiques du colorant injecté. Le bleu de méthyle est un corps capable de se décolorer complètement sous l'influence d'un réducteur (hydrosulfite de soude, par exemple). Il reprend sa teinte initiale sous l'action d'un oxydant (acide nitrique, eau oxygénée).

M. Collin, examinant au microscope une solution de bleu de méthyle à 1 0/0, a constaté que l'on pouvait distinguer dans le liquide des corpuscules de colorant très fins, animés d'un mouvement brownien ; ceux-ci se déplacent dans un liquide qui est encore teinté en bleu. Le colorant est

donc composé de deux sortes de granulations : des grains visibles au microscope, et des grains ultramicroscopiques.

Nous pensons que, dans nos expériences, ce sont les granulations microscopiques qui ont été captées par les cellules de Küppfer, alors que les grains ultramicroscopiques ont traversé mécaniquement le cytoplasme de la cellule hépatique (tout comme l'éosine dans une seconde expérience) de plus, ils ont été décolorés par la cellule hépatique ; ils ne reprennent leur teinte initiale qu'en présence d'un oxydant.

Une coupe de foie de grenouille injectée, traitée par l'acide azotique prend une teinte bleu-verdâtre uniforme : le cytoplasme de la cellule hépatique était donc imprégné d'un corps capable de s'oxyder et de reprendre sa teinte bleue primitive. Le colorant intracellulaire ne se présente pas sous forme de granulations, puisqu'ultramicroscopique, il est dissocié, solubilisé, et n'apparaît plus à l'observateur que comme une véritable teinture, combinée au cytoplasma.

La bile ne contient pas de grains volumineux, elle est cependant d'un bleu assez accentué, ce sont les granulations ultramicroscopiques qui ont été excrétées par la cellule hépatique, et qui se sont recolorées dans le liquide biliaire. Ce liquide, traité par l'acide azotique étendu, devient d'un bleu intense.

Les autres tissus de l'animal se colorent en bleu par l'acide azotique : c'est là une preuve du

pouvoir réducteur de tous les tissus de l'organisme vivant. La cellule hépatique est donc semblable aux cellules des autres organes quant au pouvoir réducteur.

Nous avons eu l'idée de répéter cette expérience avec d'autres colorants. Nous avons employé en second lieu une solution d'éosine à 1 0/0, en injection intrapéritonéale (1cc). Le colorant diffuse très rapidement ; en quelques minutes il apparaît dans la muqueuse buccale. Il est éliminé par l'urine. L'animal est sacrifié, on constate que tous ses viscères sont colorés, la bile contient une forte proportion d'éosine, le foie est rouge-brun. Les coupes pratiquées dans cet organe sont d'un rouge uniforme, les cellules de Küppfer ne contiennent aucune granulation. Pourquoi cette différence ? L'éosine a passé dans la bile cependant, mais comme dans tous les autres liquides et tissus de l'organisme. Les particules de colorant extrêmement petites, ont traversé le parenchyme hépatique comme tous les parenchymes, et cela, mécaniquement, sans l'intervention de l'activité propre des cellules qui ont été imprégnées dans leur entier.

Poussant encore plus loin nos expériences, nous avons voulu contrôler, à l'aide d'un colorant absolument stable, le pouvoir éliminateur de la cellule hépatique. A cet effet, nous avons fait à une grenouille une injection intrapéritonéale de 1 cc. d'encre de Chine diluée au 1/5. L'animal est sacrifié au bout de quarante-huit heures. Le foie

est d'un noir intense, les autres organes sont à peine teintés, le rein est grisâtre. La bile est plus foncée que normalement, elle contient certainement le produit injecté, mais ne renferme aucune granulation visible au microscope. Le foie est examiné après fixation, et coloration à l'hémalun. Les cellules hépatiques disparaissent dans un amas de cellules entièrement bourrées de grains noirs : ces cellules, qui ne sont autres que des cellules de Küppfer hypertrophiées, se confondent avec les gros éléments pigmentés du foie normal. Le colorant injecté n'est pas localisé dans ces cellules, on le retrouve dans le cytoplasme de la cellule hépatique, sous forme de très fines granulations. Jamais nous ne l'avons rencontré dans le noyau. Quelques capillaires biliaires sont indiqués sur la préparation par de fins traits noirs, ce qui prouve bien que le colorant est passé dans les canaux excréteurs.

Le colorant est ici excrété en nature, parce qu'il est stable ; il se retrouve sous sa forme primitive dans la cellule hépatique et dans les canaux excréteurs.

Ces expériences, très précises, nous permettront de souligner deux faits : tout d'abord, la cellule de Küppfer, et elle seule, capte les grains de bleu et de charbon (quand ceux-ci n'ont pas été injectés en trop grande quantité), comme elle capte le pigment biliaire élaboré par la rate, ou en suspension dans le sang. Cette affinité remarquable pour les suspensions, met en évidence ses

qualités granulopexiques, qui dépassent dans ce cas celles de l'endothélium splénique, et de l'épithélium rénal (ceux-ci, en effet, ne présentent, à la coupe aucune trace de colorant).

Deuxièmement, la cellule hépatique est traversée par le bleu de méthyle sans que celui-ci témoigne sa présence dans la cellule, par une réaction colorante quelconque, alors que le charbon, qui n'est pas décolorable, demeure visible dans le cytoplasma. Mais cependant, dans le cas du bleu, une oxydation permet de prouver que la cellule contient le colorant injecté.

Enfin, la bile contient du bleu ou du charbon en nature, nous croyons que le premier a été réoxydé dans les canaux biliaires.

Il est permis de comparer cette expérience aux phénomènes physiologiques qui accompagnent l'excrétion du pigment biliaire.

Quand on place la biliverdine en présence d'un corps réducteur, elle se dissout, prend une teinte jaune clair très pâle, microscopiquement invisible. Cette solution décolorée, mise en présence d'un acide minéral, reprend sa teinte verte caractéristique.

En est-il de même dans les tissus ? La cellule de Küppfer renferme des grains de pigment, les canalicules biliaires ne renferment qu'un liquide incolore, qui ne verdit que dans les voies biliaires extra-hépatiques, sous l'influence de corps oxydants normaux, chimiques ou biologiques.

On sait qu'au cours des infections de la vésicule biliaire (cholécystite) la couleur de la bile est plus accentuée, et que c'est en majeure partie de la biliverdine qui forme la masse des pigments biliaires.

Une communication de MM. Garnier et L. Magneraud (15 avril 1916) signale que, dans les ictères infectieux, le pigment biliaire contenu dans le sang est toujours extrait sous forme de biliverdine ; l'urine excrète de la bilirubine pendant la plus grande partie de l'évolution morbide.

N'est-ce pas là une preuve de l'action réductrice des tissus (ici le tissu rénal) vis-à-vis du pigment biliaire ? Le liquide biliaire normal est comparable à l'urine des ictériques (quant au pigment) il renferme un pigment réduit, qui est capable de reprendre sa forme primitive (biliverdine), après oxydation (réaction de Gmelin).

Une dernière question reste à résoudre. Comment le liquide biliaire est-il évacué ?

Il nous faut étudier rapidement les voies excrétrices de la cellule hépatique.

LES VOIES EXCRÉTRICES DU PIGMENT

a) *A l'état normal*

La question des ictères par rétention a favorisé l'étude de l'excrétion du pigment biliaire, les auteurs ont recherché notamment à quel endroit exact commençaient les voies biliaires proprement

dites. C'est évidemment la seule question qui nous intéresse, au point de vue histologique.

Il est inutile de faire l'historique des recherches effectuées pour prouver l'existence des canalicules biliaires intercellulaires. Depuis les travaux de Henle (1841), de Budge (1859), Hering et Eberth (1866), Miura (1884), Böhm, Cajal (1889), Oppel (1890), Braus (1896), Heinz (1901), qui emploient tous des techniques différentes, on est parvenu à une conception histologique satisfaisante de ces formations. Ce sont de fins canaux, sans paroi propre, qui cheminent dans l'espace compris entre deux travées de cellules hépatiques. Ils sont toujours séparés des capillaires sanguins par un boyau cellulaire ; les cellules hépatiques, à l'entour du canalicule biliaire, présentent une condensation de leur cytoplasma qui simule une cuticule, mais n'est en réalité qu'un épaississement astructuré, qu'un ectoplasma.

On est bien loin, lorsqu'on étudie le foie des animaux supérieurs, du foie tubulé des vertébrés inférieurs et de la glande en grappe des invertébrés. Les voies excrétrices primordiales du foie humain ne sont plus représentées que par d'étroits passages, intercalés dans une pile de cellules glandulaires, et dont l'existence n'est révélée à l'observateur que grâce à des techniques spéciales, principalement l'imprégnation métallique. Ces fins trajets débouchent finalement dans des canaux bordés de cellules puis dans les canaux excréteurs des espaces de Kiernan.

Les auteurs ont recherché s'il existait, tout comme dans les autres cellules glandulaires, au sein même du cytoplasma, des expansions des canaux intercellulaires ; il existe une quantité de travaux qui traitent de cette question.

Küppfer décrit (1873) des *vacuoles de sécrétion* intracytoplasmiques en relation avec le canalicule biliaire ; sa théorie est controversée, puis reprise par Oppel (1891), Retzius (1892), Krause (1893), Berkley (1893-1894), Geberg (1893), Braus (1896), Kuljabko (1897), Böhm et Davidoff (1898), Stöhr (1898).

On est d'accord, maintenant, pour admettre

l'existence, à certains moments, dans les phases d'activité de la cellule, de vacuoles de sécrétion, le plus fréquemment périnucléaires, endocytoplasmiques, qui se mettent rapidement en rapport avec le canalicule intercellulaire, et s'évacuent de la sorte à l'extérieur. Ces vacuoles ne sont par conséquent que des formations transitoires, qui caractérisent les phases d'activité des cellules hépatiques.

Nous les avons très rarement constatées, et toujours dans des organes pathologiques.

Browicz étend le domaine des canalicules intracellulaires au noyau même de la cellule hépatique : celui-ci se met en rapport d'une part avec le vaisseau sanguin, d'autre part avec les canaux biliaires, par un système de canalicules. Ces formations ne sont visibles que lors des états pathologiques qui suppriment mécaniquement l'excrétion des substances biliaires : compression du cholédoque, par exemple. Browicz conclut de ses constatations que le noyau seul prend une part active à l'élaboration de la bilirubine : il reçoit l'hémoglobine captée par la cellule de Küppfer et transmet le pigment formé au canalicule biliaire intercellulaire, par l'intermédiaire des vacuoles de sécrétion et des trajets intracytoplasmiques.

Cette description, très controversée, ne peut servir de base aux théories diverses qui avaient été proposées pour expliquer le mécanisme des ictères par rétention. Il est difficile de croire

que toutes les figures décrites par Browicz existent normalement dans une cellule hépatique saine. Tout ce qu'on peut dire, c'est que dans divers états pathologiques, bien différents, la cellule hépatique peut présenter des enclaves pigmentaires, le plus souvent d'aspect cristallin, qui peuvent provenir, nous l'avons vu déjà, soit de noyaux dégénérés, soit de globules rouges détruits et transformés *in toto* dans le cytoplasma hépatique.

Dire que ces produits seront excrétés finalement dans le canalicule biliaire intercellulaire serait téméraire. De telles cellules, anucléées le plus souvent, ont-elles conservé leur polarité ? Nous resterons dans le doute, admettant tout au plus l'existence de vacuoles de sécrétion, dans les cellules normales, à certains moments d'hyperfonctionnement.

Disons tout de suite que dans le grand nombre de foies normaux de plusieurs espèces animales que nous avons examinés jusqu'à ce jour, nous n'avons jamais rencontré pareilles formations.

Nous conclurons donc, en disant que l'origine des canaux excréteurs du foie doit être reportée à la surface de la cellule hépatique ; le pôle exocrine de la cellule est en rapport avec un canalicule biliaire ; comme dans toutes les glandes à sécrétion externe, il n'existe aucune communication entre le pôle sanguin et le pôle sécréteur de l'élément cellulaire.

b) *A l'état pathologique*

Les observations se modifient lorsqu'on étudie la cellule hépatique au cours des rétentions biliaires. Là, on peut admettre l'existence de vacuoles de sécrétion intracytoplasmiques, parfois même intranucléaires, en communication directe avec les canalicules intercellulaires. Ces canalicules semblent pousser dans les cellules, dégénérées pour la plupart, des prolongements simples ou ramifiés se terminant par des dilatations ampullaires.

Nous avons eu l'occasion d'examiner des foies pathologiques après rétention biliaire prolongée. Le cas le plus typique est représenté par un foie prélevé chez une néoplasique (cancer du duodénum). La fixation au formol picroacétique conserve intégralement le pigment biliaire. On remarque, après la double coloration hémalun éosine, une altération considérable des travées cellulaires, localisée à l'entour des espaces de Kiernan. Dans cette zone, les cellules hépatiques sont comme disloquées, écrasées, elles se colorent mal. Les canalicules intercellulaires sont très visibles, ils sont gorgés de bile à l'état dissous ; leur diamètre atteint parfois celui d'un noyau de la cellule hépatique (7 à 9 μ.). Si l'on étudie attentivement ces canalicules, on remarque qu'ils envoient fréquemment des digitations dans l'intérieur du cytoplasma. Parfois même, ces expansions se réunissent en une vacuole considérable,

juxta nucléaire, contenant un produit vert foncé, homogène. Sont-ce bien là des vacuoles de sécrétion ? La question est difficile à trancher. Si véritablement les pôles sanguin et biliaire de la cellule ont conservé leur individualité, nous ne devrions pas rencontrer de pareilles

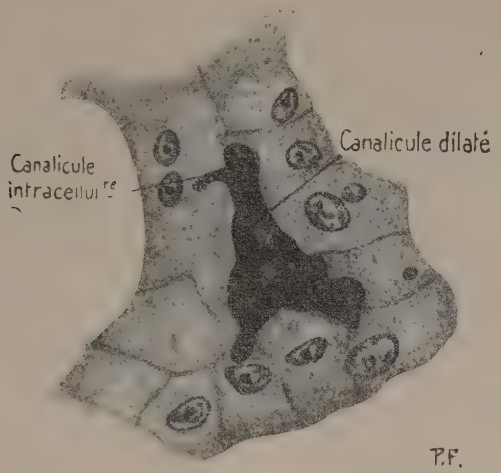


Fig. 15. - Foie humain - Compression du cholédoque
Dilatation considérable des canalicules biliaires intralobulaires
Formation de canalicules intracellulaires - Bile homogène
Fixation : Bouin - Coloration : Hémalun, Eosine
Objectif : Imm. 1/20 - Oculaire : 4

figures au pôle nutritif de la cellule ; et cependant, il existe des vacuoles du côté du capillaire sanguin. On les rencontre même dans les cellules de Küpffer, qui sont, de plus, bourrées de granulations biliaires, à l'état cristallin toutefois. Ces grains coexistent avec des granulations hémoglobiques, comme nous l'avons vu précédemment (Fig. 15).

Doit-on conclure de cette description que le

cytoplasme de la cellule hépatique, tout comme le cytoplasme de la cellule de Kûppfer ont, par un phénoméne d'ordre actif, formé des vacuoles de sécrétion ? Non, évidemment, et voici comme il nous semble plus exact d'expliquer ces figures.

La cellule de Kûppfer transforme l'hémoglobine en pigment biliaire cristallin, ou capte le pigment biliaire déjà formé dans un autre organe. Ce pigment ne peut être évacué qu'après dissolution, c'est la cellule hépatique qui se charge de cette solubilisation. Dans le cas de rétention mécanique, le pôle biliaire de la cellule subit une modification dans sa tension superficielle, les forces normales déterminant l'équilibre cellulaire sont bientôt interverties, et il arrive un moment où la pression au pôle biliaire devient supérieure à la pression sanguine, d'où dépolarisation. Il s'en suit un reflux du produit d'excrétion vers son lieu d'origine : le capillaire sanguin. Il n'est pas nécessaire de ce fait d'invoquer des communications préexistantes ou néoformées, mettant en relation directe les voies excrétrices et les voies d'élaboration. Les vacuoles de sécrétion sont des lieux de mise en réserve du pigment déjà solubilisé, mais dont l'excrétion est entravée... Il y a bien eu solubilisation, puisque le pigment cristallin de la cellule de Kûppfer ne se retrouve pas dans la cellule hépatique ; le contenu des vacuoles de sécrétion est amorphe.

Quant au rôle du noyau dans cet acte éliminateur, nous le croyons encore assez énigmatique ; il n'est prouvé histologiquement que par des modifications dans ses affinités colorantes. Ces modifications sont peut-être en rapport avec une autre fonction de la cellule.

CONCLUSIONS

La cellule hépatique joue vis-à-vis du pigment fabriqué dans l'organisme, et repris par les cellules endothéliales du foie, le rôle de *cellule excrétrice*. Elle ne participe pas à la formation du pigment biliaire. Sa seule fonction est une fonction d'*excrétion*, s'accompagnant d'une *réduction* des pigments éliminés.

Schéma général de la Biligénie pigmentaire - Planche

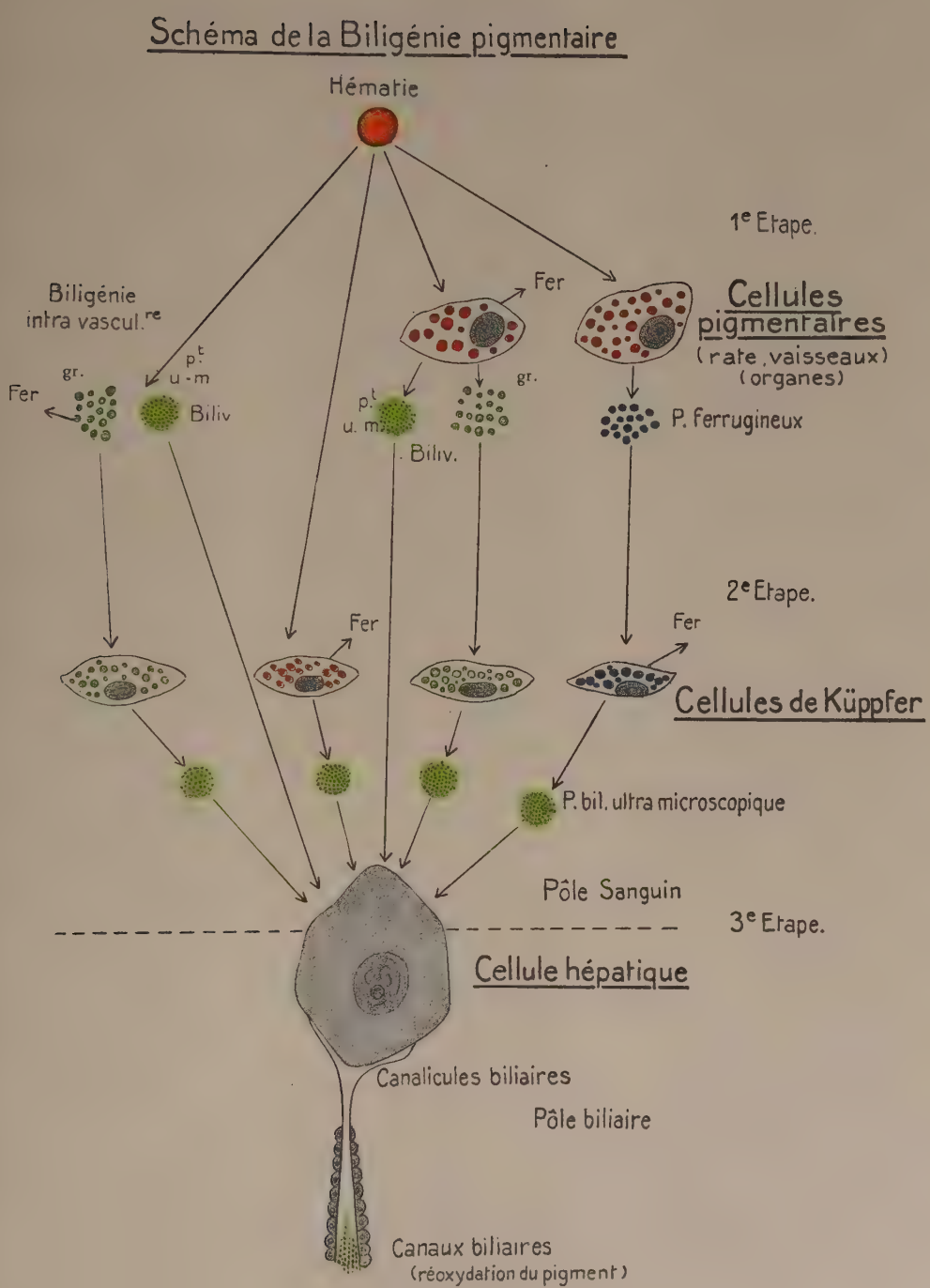


Schéma de la Biligénie pigmentaire
Hématie
1e Etape.
Biligénie intra vascul.re
Fer
Cellules pigmentaires
(rate, vaisseaux)
(organes)
gr.
Fer
p.t u-m
Biliv
p.t u. m.
gr.
Biliv.
P. ferrugineux
2e Etape.
Fer
Fer
Cellules de Küppfer
P. bil. ultra microscopique
Pôle Sanguin
3e Etape.
Cellule hépatique
Canalicules biliaires
Pôle biliaire
Canaux biliaires
(réoxydation du pigment)

CHAPITRE V

L'EXCRÉTION PATHOLOGIQUE
LES ICTÈRES

L'EXCRÉTION PATHOLOGIQUE
LES ICTÈRES

Nous nous proposons de montrer dans ce chapitre, en nous référant aux idées actuelles sur la pathogénie des ictères, que nos conclusions d'ordre histophysiologique concordent avec celles de M. Brulé, basées sur la clinique, et exposées dans son livre de 1922, intitulé : Recherches sur les Ictères. Nous serons amené d'ailleurs à préciser certains points de détail qui permettent d'expliquer le mécanisme de certaines rétentions pigmentaires et d'apporter ainsi à des vues cliniques une confirmation expérimentale intéressante.

L'ictère est un syndrome produit par la rétention des éléments de la bile dans les tissus et dans le sang. Nous ne nous occuperons ici que des rétentions pigmentaires, laissant de côté la rétention des acides et sels biliaires. (L'origine de ces corps est encore discutée. Leur rétention pure, c'est-à-dire ne s'accompagnant pas d'ictère, est capable de produire des troubles

dont la symptomatologie rappelle celle des ictères francs, sans coloration de la peau.)

Il existe une cholémie physiologique, qui est chez l'homme de 1/36.500.

Le phénomène le plus remarquable dans le syndrome ictère est la coloration jaune des téguments, coloration due aux pigments biliaires, biliverdine et bilirubine.

Il y a par conséquent, dans tous les ictères, une *rétention* de pigments. Qu'il s'agisse d'un ictère par hyperhémolyse, d'un ictère par compression du cholédoque, ou d'un ictère infectieux atteignant directement le foie, le mécanisme invoqué sera toujours le même : la rétention.

Nous allons examiner successivement ces différents groupes d'ictères, en appliquant à chacun d'eux les données fournies par les recherches cliniques récentes.

1. *Ictères hémolytiques purs.* — Le pigment biliaire se forme dans le sang, dans les organes, dans les tissus, en plus grande abondance. La cellule hépatique excrète une bile très chargée en pigment (pléiochromie), mais ne peut tout excréter : il s'agit là d'une *rétention passive*, qui n'est pas due à l'amoindrissement fonctionnel de l'organe excréteur (qui s'hypertrophie fréquemment), mais à l'insuffisance physiologique des éléments de cet organe. La cause de ces ictères est encore inconnue : on a pu mettre bien souvent à la base des affections dites

« hémolytiques » des toxines microbiennes, des parasites du sang, mais dans la majorité des cas, il semble exister une fragilité particulière des globules rouges, c'est une véritable maladie du sang. L'apparition dans la formule sanguine d'éléments dits pathologiques : globules déformés, pycnotiques, semble corroborer cette manière de voir. Il n'y a pas de rétention de sels biliaires.

2. *Ictères par obstruction des voies biliaires.* — Ce sont là les anciens « ictères par rétention » ou « ictères catarrhaux » dans la symptomatologie desquels on signalait : la décoloration des selles (rétention) et les signes généraux de l'ictère (prurit, bradycardie...). Les examens anatomopathologiques ont signalé, en effet, l'existence d'un « bouchon muqueux » oblitérant l'extrémité duodénale du canal cholédoque, dans les cas d'ictères dits catarrhaux (Eppinger, 1908). Cette constatation est seule venue confirmer la théorie que Virschow avait bâtie auparavant. Depuis, nombre d'auteurs ont démontré l'intégrité des grosses voies biliaires et leur perméabilité absolue dans les ictères catarrhaux.

Les ictères plus graves, dits aussi par rétention, puisque s'accompagnant de décoloration des selles et d'apparition des pigments biliaires dans l'urine, étaient expliqués par le fait d'une *angiocholite*, oblitérant les petites voies biliaires. Cette atteinte des voies biliaires primitives existe, elle est démontrée dans de nombreux cas d'ictères infec-

tieux, mais elle n'est pas nécessaire pour amener l'ictère, et la rétention complète des pigments biliaires.

L'obstruction des voies biliaires par le fait, soit de l'arrêt d'un calcul dans le cholédoque, soit d'une compression de ce canal par une tumeur des organes voisins, est assez fréquente. Nous avons essayé de reproduire expérimentalement, à la suite de nombreux auteurs, cette obstruction du cholédoque, par ligature du canal chez des animaux divers (lapins, cobayes). L'ictère n'est pas constant, mais les lésions du foie varient beaucoup : lorsque l'opération est pratiquée aseptiquement, il y a production d'une cirrhose à point de départ périportal, et formation de néo-canalicules (cobaye B. n° 26). Ce résultat est conforme à la description des auteurs qui se sont occupés de cette question. On ne rencontre pas de pigments biliaires dans les cellules hépatiques, qui continuent d'excréter une bile jaune clair, dilatant les canaux excréteurs. L'ictère n'est pas visible. Lorsque la ligature est faite sans asepsie, et qu'il y a septicémie provoquant la mort rapide de l'animal, on trouve une vésicule remplie de bile vert foncé, les cellules hépatiques renferment du pigment, ainsi que les vaisseaux sanguins, l'ictère est intense (lapin A. n° 22)

Nous avons conclu de ces expériences que la rétention simple, sans infection surajoutée, n'est pas capable d'expliquer seule l'ictère dans les cas d'obstruction du cholédoque.

L'examen des foies pathologiques après oblitération du cholédoque, par un cancer du duodénum, nous a montré qu'il existait, à côté des lésions dues uniquement à l'obstruction des voies biliaires, des troubles dans l'excrétion du pigment, dus à une imperméabilité de la cellule hépatique.

3. *Ictères infectieux et toxiques.* — Ce sont des ictères qui sont pour la plupart d'origine hépatique. Ils sont dus à une imperméabilité de la cellule excrétrice, celle-ci est atteinte dans sa vitalité par des agents divers (spirochétose ictéro-hémorragique, toxines microbiennes).

Ces agents pathogènes, charriés par le sang, sont susceptibles tout d'abord de provoquer une *hyperhémolyse*, comme nous l'avons démontré, et de frapper la cellule hépatique, dans ses fonctions de réduction et de solubilisation. Il reste à démontrer par quel mécanisme les toxines microbiennes et les poisons désorganisent la cellule : dans les cas de l'intoxication phosphorée, ou de la spirochétore ictéro-hémorragique, il y a destruction de l'élément cellulaire.

Dans d'autres cas, où l'action pathogène est moins brutale, il y a, nous l'avons vu, dégénérescence des noyaux cellulaires, (qui peuvent par eux-mêmes fournir un surcroît de bilirubine), et altération du cytoplasme. Enfin, certaines infections, minimes, sont capables de provoquer des lésions que l'examen microscopique ne peut

déceler, mais qui diminuent cependant le pouvoir excréteur de la cellule hépatique. Est-ce tout simplement une modification dans l'état colloïdal du cytoplasma ? La chose serait possible, l'altération de l'élément cellulaire se traduisant fréquemment par des affinités colorantes différentes.

La majorité des ictères peut entrer dans cette catégorie : nous avons vu que les ictères par rétention mécanique étaient susceptibles d'être assimilés aux ictères infectieux.

Quant aux ictères d'origine encore peu connue : ictères pieriques, ictères de la femme enceinte, du nouveau-né, ils peuvent, eux aussi, entrer dans la catégorie des ictères toxiques ; dans tout ictère infectieux il y a apparition de deux phénomènes concomitants : hyperhémolyse, et altération de la cellule hépatique. Les ictères qui ne semblent pas pouvoir être rangés sans aucune de ces catégories pourraient s'expliquer par une biligénie d'origine extra-hémoglobinique ; nous avons vu, en effet, que des tissus divers pouvaient contribuer à la formation du pigment biliaire. Des recherches complémentaires doivent être effectuées dans ce sens.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

a) Histologie normale

L'étude de la rate et du foie des batraciens, de la rate des mammifères nous permet de dire que le pigment biliaire se forme dans l'organisme, aux dépens de l'hémoglobine et du stroma globulaire, sans l'intervention de la cellule hépatique. Le pigment parvient entièrement élaboré au niveau de la cellule hépatique, et à l'état de pigment oxydé (biliverdine).

La Pigmentogénèse

La pigmentogénèse s'effectue : 1° *dans le cytoplasme de grandes cellules* dont la souche nous paraît identique, cellules *migratrices* (pigmentophores migrateurs), ou cellules *fixes* (cellules pigmentées de la pulpe rouge splénique, cellules de Küppfer). Lorsque l'érythrophagie constitue la phase initiale du processus biligénique, on peut suivre dans les pigmentophores les diverses étapes de la dégradation de l'hémoglobine (pigment ferrugineux, pigment biliaire).

2° *Dans les vaisseaux sanguins eux-mêmes.* Le

globule rouge subit dans les sinus spléniques, ou dans les vaisseaux du foie (chez la salamandre, par exemple) la dégénérescence biliverdinique, qui atteint tous ses éléments constituants : pigment et stroma. Dans ces cas de dégénérescence intravasculaire, on ne peut mettre en évidence le fer éliminé.

Rôle de la cellule hépatique

La cellule hépatique excrète le pigment. Ce dernier, lorsqu'il est à *l'état de granulations*, est capté par la cellule de Küppfer (qui a pu l'élaborer), tout comme une matière colorante inerte (grains de bleu de méthyle, d'encre de Chine). Le pigment *ultra microscopique* semble traverser les cytoplasmes par un simple phénomène osmotique.

Le pigment capté par la cellule de Küppfer est désagrégé par elle, il traverse alors le cytoplasme de la cellule hépatique.

Un autre phénomène se surajoute à ce simple passage de pigment biliverdinique dans la cellule hépatique, la *réduction du pigment biliaire* ; cette réduction aboutit à une décoloration (nette avec le colorant que nous avons employé dans nos expériences). Le pigment biliaire est excrété sous forme de bilirubine très peu colorée. Il n'apparaît coloré que dans les gros canaux excréteurs du foie et dans la vésicule biliaire.

b) Histologie pathologique

A l'état pathologique le pigment biliaire se forme, dans tout l'organisme, aux dépens du corps entier du globule rouge. L'érythrophagie ne joue plus le premier rôle, elle est évidemment exagérée dans plusieurs organes (foie, rate), mais elle s'accompagne d'une pigmentogénèse intravasculaire plus accentuée. Nous admettons que tout globule rouge qui a émigré dans un organe ou un tissu par suite d'une congestion due à l'infection, est voué à la dégénérescence biliverdinique. De plus, l'infection accentue les phénomènes hémolytiques.

La cellule hépatique excrète le pigment suivant le mécanisme précédemment décrit, mais ses propriétés réductrices et solubilisantes sont modifiées par l'intoxication : il en résulte une *imperméabilité* relative qui se traduit par le syndrome ictère.

Nous n'avons envisagé que la *rétention pigmentaire* : a) *passive*, lorsque la cellule hépatique ne suffit pas à sa tâche, vu l'abondance de pigment à éliminer (ictères hémolytiques) ; b) *active*, lorsque la même cellule a été modifiée par des agents pathogènes

Nous ajoutons encore plusieurs observations de biligénie « extra-hémoglobinique », s'opérant aux dépens soit des noyaux de la cellule hépatique embryonnaire ou adulte, soit des cellules

d'origine mésenchymateuse (cellule cartilagineuse) Ces quelques cas de biligénie peuvent mettre sur la voie de la pathogénie d'ictères d'origine inconnue, dans lesquels on ne peut incriminer la destruction sanguine.

Vu :
Nancy, le 10 Juin 1924.
Le Président de la Thèse,
R. Collin.

Vu :
Nancy, le 14 Juin 1924.
Le Doyen,
L. Spillmann.

Vu et permis d'imprimer,
Nancy, le 18 Juin 1924.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. Adam,
Membre de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Pour la bibliographie complète sur les *pigments*, antérieure à 1913, nous renvoyons au travail de :

N. Asvadourova : Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires et des pigments. Arch. d'Anat. Microsc. T. XV. 1913. Pages : 153-314.

En ce qui concerne la question de l'érythrolyse dans la rate, au travail de H. Bénard : Recherches sur la fonction érythrolytique de la rate. Thèse Paris. F. de Médecine 1912-13.

Enfin sur la question récente des ictères, au travail de M. Brulé. Recherches sur les ictères. Paris, Masson, 3e Ed. 1922.

Hémolyse et globules rouges

Ch. Achard, Foix, Salin, C. R. Soc. Biol., 16 mars 1912.

H. Bénard. — V. plus haut.

Besançon et Labbé. — Traité d'hématologie, Paris, 1904.

Bizzozero et Torre. — Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 20, Jahrg. 1882.

L. Bory. — Les Phénomènes de destruction cellulaire. Masson, 1922.

Chalier, Nové-Josserand, Boulud. — C. R. Soc. Biol. 8 mars 1913.

L. Cuénot. — Travaux des laboratoires d'Arcachon. Années 1900-1901. Pages 107-125.

Pour tous les renseignements sur les pigments respiratoires des invertébrés, consulter la bibliographie de ce travail.

G. Delamare. — C. R. Soc. Biol., 3 mai 1902. P. 482-83.

Dominici. — Archives de Méd. Exp. et d'Anat. Pathol. 1900. P. 563-588.

Drzewina et Pettit. — C. R. Soc. Biol., 1904. P. 292-93. (2e vol.).

Ecker A. — Blutgefæssdrüsen. Wagner's Handwôrterbuch d. Physiol. Bd 4., 1853.

Ch. Foix et H. Salin. — C. R. Soc. Biol. 2 déc. 1911.

A. Frouin. — C. R. Soc. Biol. 20 mai 1911.

G. Froin. — C. R. Soc. Biol., 9 mars 1914.

E. Gaupp. — Anatomie des Frosches, 1899. 3e partie : die Milz. P. 155-164.

Gilbert et Chabrol. — Intoxication par la toluylène diamine. Histologie et Physiologie pathologique. C. R., Soc. Biol., 2 juillet 1910.

Gilbert, Chabrol, Bénard. — C. R. Soc. Biol., 7 déc. 1912.

Hoyer H. (jun.). — Uber den ferneren Bau der Milz von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln — Inang. Diss. Strasbourg, 1892.

Hoyer H. — Uber den Bau der Milz. Morphol. Arbeiten, herausgegeben von Schwalbe, bd 3, 1894.

Hugounenq. — Precis de chimie physiologique et pathologique 3e Ed. Collect. Testut. 1912.

Huygebaert. — Action hémolytique du bleu de méthylène chez le chien. S. Belgr de Biol. 1er Déc., 1923. C. R. Soc. Biol., 8 déc. 1923. T. 89. P. 1177.

Huygebaert. — C. R. Soc. Biol. 1er Déc. 1923, 8 déc. 1923. T. 89.

Jolly. — Traité technique d'hématologie. T. 1 et 2. Maloine. 1923.

Kolliker. — Uber den Bau und die Verrichtungen der Milz. Mittheil. d. naturf. Gesellsch. in Zürich. Bd 1, 1849.

Kusnezoff A. — Uber Blutkœrperchen haltige Zellen der Milz. Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. Wien. Mathem. naturv. Cl. Bd 67., 3 .Abth. 1873.

A. Lang. — Traité d'anatomie comparée et de Zoologie Carré et Naud. 1898.

E. Lambling. — Précis de Biochimie. 3e Ed. 1920. Masson.

Muller W. — Uber den feineren Bau der Milz. Leipzig. u. Heidelberg 1865.

A. Nicolas. — Bibl. Anat. 1896. P. 16-20.

Nolf. — C. R. Soc. Biol. 8 avril 1911.

Nolf. — Congrès de Médecine de Lyon., 28 oct. 1911.

Nolf. — C. R. S. Biol. 27 janvier 1912.

P. Pagniez et E. Agasse Lafont. — Maladies du sang et des organes hématopoiétiques. in : Traité de Pathol. Médicale et de Thérap. appliquée. 1re partie. Pages 4-317. Tome X. Maloine, 1922.

J. Parisot. — Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la tolylène diamine. Rôle du foie et de la rate. C. R. Soc. Biol., 23 janv. 1912.

Giacomo-Pighini. — Sulla struttura di Globuli Rossi. Archivio per le Scienze Mediche. Vol XXIX. 1905.

A. le Play-Ameuille. — C. R. Soc. Biol., 21 déc. 1912.

M. Prenant. — C. R. Soc. Biol. T. 85. P. 912.

Prenant et Bouin. — Traité d'Histologie. T. 1 et 2. 1911.

Retterer. — C. R., Soc. Biol., 11 janv. 1902. P. 33-37.

M. Romieu. — C. R. Soc. Biol. 14 janv. 22. P. 68.

M. Romieu. — C. R. Soc. Biol., 19 nov. 21. T. 85. P. 894.

M. Romieu. — C. R. Soc. Biol., 19 nov. 21.

Roque, Chalier, Nové-Josserand. — Hémolyse sidérogène. J. de Physiol et de Pathol. Générale., 15 mars 13.

J. Sabrazès et L. Muratet. — C. R. Soc. Biol. 21 nov. 1903

J. Troisier et Ch. Richet fils. — C. R. Biol. 4 mars 1911.

Virchow R. — Milzpigment und Bluskörperchen haltige Zellen. Virschow's Archiv, Bd 160-1900.

Wlaeff. — C. R. Soc. Biol., 8 nov. 1902. P. 1221-23.

Widal, Abrami, Brulé. — C. R. Soc. Biol., 11 mai 1912.

Widal, Ahami, Brulé. — C. R. Soc. Biol., 4 mai 1912.

Pigmentogénèse et Pigments - Foie

Achard et Leblanc. — Cirrhose bronzée. Soc. Méd. Hôpx de Paris in Gaz des Hôpitx. 1, 3, 5 janv. 1922.

Asher et Grosserbacher. — Contribution à la physiologie des glandes. Biochem. Zeitschr. 1909.

Asvadourova. — V. plus haut.

V. Borrien. — C. R. Soc. Biol. 2 juillet 1910,

E. Brocq. — Bulletin médical. 16 et 19 mars 1921. P. 235.

M. Brulé et Moreau. — C. R. Soc. Biol. 19 mai 1917. P. 474-476.

M. Brulé. — V. plus haut.

M. Brulé, Javillier, Baeckeroot. — C. R. Soc. Biol., 6 mai 1916.

M. Brulé, Garban, N. Fiessinger. — Maladies du foie : in traité de Pathol. méd. et de Thérap. appliquée. Tome XII. Foie et Pancréas. Maloine 1923.

L. Bruntz. — Arch. Zool. Expérim. 4e S. T. 7. 1907-08.

P. Carnot. — Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. Th. des Sciences. Paris 1896.
(Bibliographie considérable sur les pigments).

E. Chabrol et H. Bénard. — Gaz. des Hôpitaux. 25, déc. 1920. P. 1733-1737.

E. Chabrol et H. Bénard. — Gaz. des Hôpitaux. 19 fév. 1921. P. 229-236.

E. Chambard. — École pratique des Hautes Etudes. Travaux de 1877-78. Paris. Masson 1879.

V. Cornil et Brault. — J. de l'Anat. et de la Physiol. 1882.

Dastre et Floresco. — Pigments hépatiques chez les vertébrés. C. R. Ac. Sciences. 1898. 1er Semestre. P. 1221.

Dastre et Floresco. — C. R. Ac. Sciences. 1898. 2e vol. p. 932.

A. Debeyre. — Circulation porte du lobule hépatique. Bibliogr. anatom. Fasc. 4. T. 32.

Duhot. — Soc. de Méd. des Hôpitaux, 30 déc. 21.

N. Fiessinger. — C. R. Soc. Biol. 13 mars 1909.

N. Fiessinger. — La Cellule hépatique. Revue générale d'histologie. Paris. Masson 1911. (Bibliographie sur les pigments, la cellule hépatique en général).

N. Fiessinger-Wolf. — Soc. Méd. des Hôptx. Paris, 21 juillet 1922.

N. Fiesinger et Lyon-Caen. — C. R. Soc. Biol., 12 mars 1910.

P. Florentin. — C. R. Soc. Biol., 21 mars 1923. P. 769.

P. Florentin. — C. R. Soc. Biol., 2 avril 1924. P. 1055.

M. Garnier. L. Magneraud. — C. R., Soc. Biol., 15 avril 1916.

M. Garnier et J. Reilly. — C. R. Soc. Biol. 28 juillet 1917.

E. Gaupp. — V. plus haut.

E. Géraudel. — C. R. Soc. Biol., 4 fév. 1905. P. 226-228 ; 11 mars 1905. P. 461-62 ; 11 mars 1905. P. 468-70.

A. Gilbert et Carnot. — C. R. Soc. Biol., 6. déc. 1902. P. 1383-86.

Gilbert et Chabrol. — C. R. Soc. Biol., 20 mai 1911.

Gilbert. Chabrol, Bénard. — *Presse médicale.*, 30 nov. 1912.

Gilbert, Leriboullet, Chabrol. — *Journal Médical Français.*, 15 déc. 1911.

Gilbert et Chabrol. — Congrès de Méd. de Lyon., 24 oct. 1911.

Gley. — Traité élémentaire de physiologie, 1912.

Goldmann (Edwin). — On a new method of examining and diseaded tissues by means of intra-vitam Staining. Proc. Roy. Soc. London. Série B. T. 85. 1912. P. 146-156.

Gravellat. — Th. Méd. Bordeaux. 1906-07.

Grynfellt et Hedin. — C. R. Assoc. Anat. Lyon, 28 mars 1923. P. 237.

Grynfellt et Mlle R. Lafont. — Soc. des Sciences Méd. et Biol. Montpellier Médical. T. 43. P. 493.

Grynfellt et Mlle R. Lafont. — C. R. Soc. Biol., 8 juillet 1921 ; 23 juillet 1921.

Henneguy. — *Leçons sur la Cellule.* — 1896. Paris-Carré.

Hoyer. — V. plus haut.

Journal Médical français. — L'insuffisance hépatique fév. 1922. T. XI. N° 2.

M. Laemmer. — *Presse médicale*, 26 mai 1923. N° 12.

Lapicque. — Thèse de Sciences. Paris, 1897.

Letulle et Nattan-Larier. — C. R. Soc. Biol., 5 juillet 1902. P. 842-43.

Maragliano. — C. R. de l'Assoc. Franç. p. l'avanct des Sc. 2e P. 1894. p. 807-808.

L. Martin-Aug. Pettit. — C. R. Soc. Biol., 30 juin 1917.

J. de Massary. — Gaz. des Hôpitaux. 28 avril 1923. P. 541-547.

Mayer, Rathery, Schaeffer. — C. R. Soc. Biol. 12 mars 1910.

W. Mestrezat. — C. R. Soc. Biol., 22 janv. 1910.

Millot J. — C. R. assoc. Anat. 1923. P. 361.

Nathan H. — J. de l'Anat. et de la Physiol. 1908. p. 208-247, 271-327.

Noel. — C. R. Soc. Biol., 21 Fév. 1921.

Poirier, Charpy. — Traité d'anatomie humaine. T. 4, 1914. P. 155.

Policard. — C. R. Soc. Biol., 15 janv. 1910 ; 20 janv. 1912 ; 27 janv. 1912 ; 6 juin 1914.

Ponfick. — Studien über die Schicksale kœrniger Farbstoffe im Organismus.
Virschov's Archiv. Bd 48. 1869.

Prenant. — C. R. S. d'Anat. et de Physiol. 1910.

P. Remy. — C. R. Soc. Biol. T. 86, 1922.

Roberto Chaves. — C. R. Soc. Biol. 14 mai 1921.

H. Roger et Léon Binet. — C. R. Soc. Biol., 12 mars 1921.

H. Roger. — Physiologie normale et pathologique du foie. Paris. Masson. 1922.

Siebel W. — uber das Schicksal von Fremdkœrpern in der Blutbahn. Virschow's Archiv. Bd 104., 1886.

Sevin. — Th. Méd. Paris, 1913.

Spiess. — C. R. Soc. Biol. 1er avril 1905. P. 877-79 ; 11 nov. 1905. P. 415-417 (2e vol.).

Testut. — Traité d'Anatomie humaine. T. IV. 1912.

J. Verne. — Les Pigments tégumentaires des Crustacés décapodes. Paris. Edit. méd. 1921.

Vialleton. — Éléments de morphologie des Vertébrés. Paris. Doin, 1911.

Virschow R. — Milz pigment und Blutkœrperchen haltige Zellen. Virschow's Archiv. Bd 160, 1900.

Weber. — Arch. d'Anat. Microsc., 1902-03.

O. Weil. — Biligénie hépatique. Jubilé de la Société des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles. 1922. 3e mémoire. (2e mémoire en 1913. Arch. it. Phys.).

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

Publications antérieures 2

Préface 7

Avertissement 9

CHAPITRE PREMIER

Les Idées courantes sur la formation du Pigment biliaire.. 11

I. *Signification phylogénétique du foie*..... 13

II. *La biligénie normale*..... 16

a) L'hémoglobine 16

b) L'hématine et les pigments biliaires..... 19

c) Biligénie intra-hépatique et extra-hépatique..... 19

III. *La biligénie pathologique*..... 25

CHAPITRE II

L'hémolyse 29

Préambule. — Tableau des recherches personnelles..... 31

I. *Le globule rouge*..... 36

II. *L'hémolyse expérimentale* 43

a) *In vitro* 43

b) *In vivo* 48

III. *L'hémolyse physiologique* 51

a) L'hémolyse splénique 55

b) L'hémolyse hépatique 70

c) L'hémolyse dans les ganglions lymphathiques et dans la moelle osseuse 76

IV. *L'hémolyse pathologique* 78

CHAPITRE III

PAGES

La biligénie normale et pathologique 93

I. *Les pigments. Généralités. Classification* 96
Tableau 101
Les pigments biliaires 103

II. *La biligénie normale* 108

III. *La biligénie pathologique* 117

CHAPITRE IV

L'excrétion normale du pigment biliaire 129

I. *Vascularisation du foie* 132

II. *Le pigment biliaire et la cellule hépatique. Etude de l'excrétion du pigment* 135
a) La question de la biligénie hépatique 137
b) Le pouvoir excréteur du foie 145

III. *Les voies excrétrices du pigment* 154

CHAPITRE V

L'excrétion pathologique du pigment. Les Ictères 163

Conclusions générales 171

Index bibliographique 175